

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année Scolaire 1953-1954. — N° 20.

QUELQUES INDICATIONS DE LA MÉTHIONINE ET DE L'ACÉTYL-DI-MÉTHIONINE EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 19 Février 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Pierre BALENÇON

Né le 13 Janvier 1925, à MASSIAC (Cantal)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Éditeurs

42, quai Gailleton, 42

1954

QUELQUES INDICATIONS DE LA METHIONINE
ET DE L'ACETYL-DL-METHIONINE
EN MEDECINE VETERINAIRE

QUELQUES INDICATIONS DE LA MÉTHIONINE ET DE L'ACÉTYL-di-MÉTHIONINE EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 19 Février 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Pierre BALENÇON

Né le 13 Janvier 1925, à MASSIAC (Cantal)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Éditeurs

42, quai Gailleton, 42

1954

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Directeur. M. JUNG.

Professeurs honoraires } BASSET.
DOUVILLE.
CUNY.

PROFESSEURS

Physique, Chimie et Toxicologie, Pharmacie, Hygiène du lait	MM. TAPERNOUX.
Anatomie descriptive des animaux domestiques, Tératologie.	TAGAND,
Physiologie, Thérapeutique générale, Matière médicale.	JUNG.
Histologie et Embryologie, Anatomie pathologique, Inspection des viandes	LUCAM.
Parasitologie et Maladies parasitaires, Zoologie appliquée, Botanique, Clinique des maladies parasitaires.	EUZEBY.
Pathologie chirurgicale, Médecine opératoire et Ferrure, Séméiologie, Clinique chirurgicale..	COLLET.
Pathologie médicale des Equidés et des Carnassiers, Séméiologie et Propédeutique, Jurisprudence vétérinaire, Médecine légale, Clinique médicale.	BRION.
Pathologie de la Reproduction, Séméiologie et Pathologie de la reproduction chez les animaux domestiques, Obstétrique, Clinique	BERTRAND.
Maladies microbiennes, Police sanitaire, Microbiologie et pathologie générale, Clinique spéciale.	GORET.
Zootecnie et appréciation des animaux domestiques, aliments du bétail, agronomie et hygiène des animaux, économie rurale	JEAN-BLAIN.

CHEFS DE TRAVAUX

MM. BARONE, FERRANDO, JOUBERT, Agrégés
MM. MAGAT, BOST, COULON, FERNEY, FLACHAT

ASSISTANT

M. COTTEREAU.



EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. le Professeur JOSSERAND.
Premier Assesseur : M. le Professeur BRION.
Deuxième Assesseur : M. le Professeur COLLET.

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Bien faible témoignage de ma profonde gratitude pour tous les sacrifices consentis et de ma filiale et profonde affection.

A MA FAMILLE

A mon confrère et ami L. TOURATIER

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur JOSSERAND
de la Faculté de Médecine de Lyon

Qui nous a fait le grand honneur
de présider notre Jury, tous nos re-
merciements.

A Monsieur le Professeur BRION
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Qu'il trouve ici l'expression de no-
tre gratitude et de notre respectueuse
reconnaissance pour l'intérêt qu'il
nous a témoigné.

A Monsieur le Professeur COLLET
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Qui a bien voulu être notre juge.
Nos plus sincères remerciements.

A TOUS NOS MAITRES
DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

QUELQUES INDICATIONS DE LA METHIONINE ET DE L'ACETYL-DL-METHIONINE EN MEDECINE VETERINAIRE

INTRODUCTION

« On écrit aujourd'hui assez ordinairement sur les choses qu'on entend le moins. Il n'y a si petit écolier qui ne s'érige en docteur. A voir ce qui s'imprime tous les jours, on dirait que chacun se croit obligé de faire preuve d'ignorance. » Ces quelques lignes de P.-L. COURIER, recueillies dans une préface du Professeur BASSET, trouvent leur place au début de ce modeste ouvrage, sans prétention certes et qui ne manquera pas d'illustrer, une fois encore, le jugement de ce grand érudit.

Ayant médité ces sages paroles, nous nous trouvions cependant, nos études vétérinaires terminées depuis longtemps, devant l'impérieuse nécessité de présenter une thèse de doctorat vétérinaire, et nous n'avons pas pu éviter l'écueil contre lequel nous mettais en garde P.-L. COURIER.

En 1950, devant les résultats encourageants obtenus en Médecine humaine, devant la polyvalence thérapeutique de la méthionine, il nous semblait intéressant d'expérimenter cet amino-acide sur les animaux. C'était alors un sujet neuf en médecine vétérinaire que la bienveillance de notre Maître, Monsieur le Professeur BRION nous permit d'aborder. Les facilités matérielles d'expérimentation, la variété des espèces animales rencontrées dans une clientèle mixte, nous poussaient tout naturellement à entreprendre une étude assez générale.

Après les travaux de DARRASPEN et FLORIO, CHAMOISEAU, GUILHON et NORMAND, effectués sur les carnivores domestiques, il restait en effet une lacune à combler en ce qui concernait les grands animaux. C'est ce à quoi nous nous sommes surtout attaché.

Nous n'avons certes pas la prétention d'épuiser le sujet ; ne faisant que l'effleurer en raison de son ampleur.

Toutefois, dans une première partie intitulée « de la méthionine » nous exposons, tout d'abord l'historique rapide de cet acide aminé, puis nous examinons :

- sa préparation naturelle et sa synthèse ;
- ses propriétés physico-chimiques ;
- ses réactions colorées et ses méthodes de dosage ;
- la teneur de différents organes et aliments en méthionine ;
- son métabolisme.

Dans la deuxième partie de notre travail, les propriétés physio-thérapeutiques et les utilisations cliniques du dérivé acétylé de la méthionine, font l'objet d'un développement plus important et nous étudions successivement :

- son action hépatoprotectrice ;
- son action dans la myoglobinurie paroxystique du cheval ;
- son action néphroprotectrice ;
- son action coagulante ;
- son action néphroprotectrice ;
- son action détoxicante ;
- son action cicatrisante.

Chaque fois que nous le pouvons, nous faisons mention des travaux expérimentaux et cliniques, démontrant l'action de la méthionine, dans tel ou tel cas envisagé ; nous exposons, ensuite, les résultats que nous avons pu obtenir

personnellement, en cherchant à pénétrer le mécanisme de cette action.

Dans une dernière partie nous tentons enfin d'établir la posologie de l'acétyl-méthionine dans les diverses indications envisagées.

Et si nos résultats peuvent présenter quelque intérêt au lecteur de ce travail, ce sera là notre plus grande satisfaction, notre plus grande récompense et notre seule ambition.

CHAPITRE PREMIER

DE LA METHIONINE

A. — Historique.

Découverte en 1922 par MUELLER, la méthionine n'a eu sa constitution élucidée qu'en 1928. A cette époque BARGER et COYNE décèlent la présence d'un groupement thiométhyle terminal dans la molécule de cet amino-acide et établissent qu'il s'agit de la forme lévogyre de l'acide : γ /méthylthio α /aminobutyrique.



Ils en réalisent bientôt la synthèse.

Puis, DU VIGNEAUD et des collaborateurs, ROSE, JACKSON et BLACK montrent que c'est un acide aminé indispensable à l'organisme, et qu'il contient dans sa molécule deux éléments caractéristiques, un atome de soufre et un groupe méthyle labile.

Son emploi thérapeutique a été basé sur les expériences physiologiques suivantes :

— En 1937, TUCKER et ECKSTEIN découvrent que l'action hépatoprotectrice, dans les stéatoses hépatiques, de la caséine, est due à la méthionine qu'elle contient.

— En 1940, MILLER et ses collaborateurs, expérimentant sur des chiens en régime de carence protéique, mettent en évidence les propriétés hépatoprotectrices de la méthionine dans la narcose au chloroforme.

— En 1941-1942, GYORGY et GOLDBLATT démontrent que les nécroses hépatiques et les cirrhoses provoquées, chez le rat, par un régime pauvre en protides sont dues à une carence méthionique. L'adjonction à ce régime, de cet acide

aminé, suffit pour prévenir les lésions. Des observations similaires ont été faites, avec des régimes à base de levure par HIMSWORTH et GLYNN ; à base de soja cru par MATAT et ses collaborateurs.

— CROFT et PETERS montrent ensuite que la méthionine exerce un effet salulaire sur les séquelles de brûlures graves avec troubles de la protidémie.

— Son action antianémique a été observée chez le rat, en 1945, simultanément par GLYNN, HIMSWORTH et NEUBERGER à Londres, et GAJDOS à Paris. Chez l'homme, d'après PLUGGE, la méthionine serait efficace dans les anémies avec abaissement du taux des protéines sériques.

— Enfin RINEHART découvre l'action de cet amino-acide, dans les cas de déséquilibres protéiques, au cours de la grossesse et des états prééclampsiques.

Donc, après la lysine, l'alanine, le tryptophane, l'arginine, l'acide glutamique et la thréonine, la méthionine a acquis une place prépondérante parmi les autres acides aminés. Sa polyvalence, ses possibilités réactionnelles, son groupement thiométhyle, lui confèrent une position privilégiée dans les métabolismes intermédiaires.

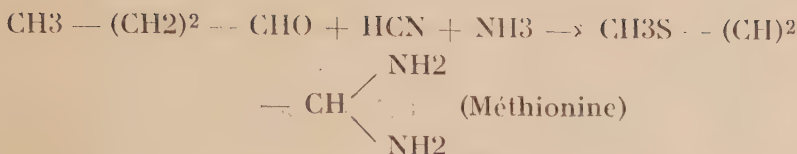
B. — Préparation naturelle. — Synthèse.

PRÉPARATION :

La méthionine fut d'abord isolée des hydrolysats de caséine et d'albumine. Puis elle a été préparée sur une plus grande échelle à partir de la gélatine.

SYNTHÈSE :

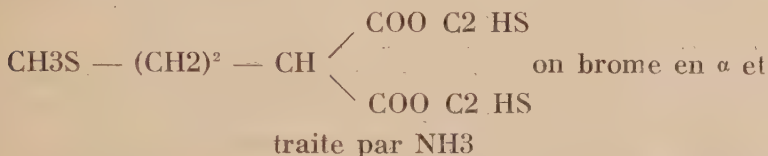
La première synthèse fut réalisée par BARGER et COYNE : elle repose sur la méthode classique de STRECKER appliquée au γ méthyl thiopropionaldéhyde :



La synthèse de la méthionine par le procédé de WINDAUS et MARVEL est plus pratique. Ces auteurs partent du Chloréthylméthylmercaptopan : $\text{CH}_3\text{S} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{Cl}$. Celui-ci est préparé par action du méthylthiolate de Na ($\text{CH}_3 - \text{SH} + \text{C}_2\text{H}_5\text{O Na}$) sur la chlorhydrine du glycol et addition de chlorure de Thionyle).



Le dérivé sodé est condensé avec le malonate d'éthyle sodé en :



BOTH, BUIXOP et JONES partent du Phtalimidomalonate d'éthyle condensé avec le méthylthiol β chlorethane.

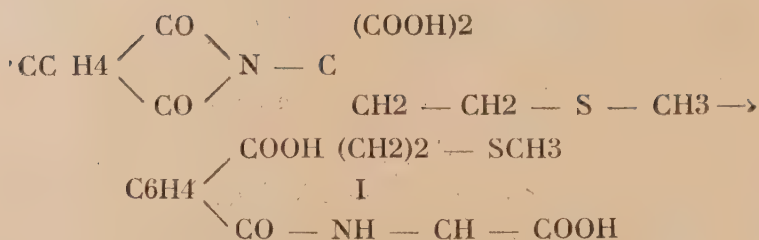
— La phtalimide sodée est condensée avec du bromomalonate d'éthyle. Ils obtiennent :



— Le thyoglycol est méthylée par $\text{SO}_4 (\text{CH}_3)_2$ et traité par le chlorure de thionyle Cl_2S , ce qui donne :



— A (I) il est ajouté de l'éthylate de Na. ce mélange est chauffé à reflux dans l'alcool avec (II). L'addition d'eau provoque la séparation d'une huile qui est décantée. Celle-ci redissoute dans l'alcool est saponifiée par KOH. Enfin on acidifie par ClH et hydrolyse à chaud.



La dl-méthionine a pu être dédoublée ultérieurement en ses deux antipodes.

PIERSON, GIELLAM, TISILER font la synthèse de la méthionine en 3 temps. Elle est basée sur l'addition catalysée de méthylmercaptan, à l'acroléine, suivie par la réaction de BUCHERER de l'hydantoïne et par une hydrolyse.

HILL, ROBSON, partent de l' α benzamido-8-butyro-lactone et de l'alcool absolu. Ils font passer dans le mélange H CL gazeux et obtiennent l' α benzamido-S-chlorobutyrate d'éthyle qui est alors dissous dans l'alcool absolu.

Cette solution mise en présence d'une solution alcoolique chaude de méthyl mercaptan sodique donne naissance à l'esther éthylique de la benzol-méthionine ; c'est alors qu'intervient une hydrolyse de 18 heures et l'acide benzoïque est extrait de l'éther.

C. — Propriétés physico-chimiques.

I. — PHYSIQUE :

- La méthionine naturelle ou l-méthionine est levogyre.
- Elle se présente sous forme de tables monocliniques, très soluble dans l'eau et l'alcool butylique.
- Son point isoélectrique est à pH 5,74.

II. — CHIMIQUES :

Elle n'est pas absorbée, à l'inverse de la cystine et de la cystéine, au cours de la défécation cadmique (POLONOVSKI).

Elle fixe : Br_2 , Cl_2 Hg et dans certaines conditions précipite intégralement par Cl_2 Hg (TOENNIES et KOLB).

Elle possède les propriétés fonctionnelles de ses différents groupements NH_2 — COOH et S — CH_3 .

Le dérivé N méthylé a été préparé synthétiquement par DU VIGNEAUD, DYER, PATTERSON.

Elle donne de l'iodure de sulfonium en se combinant aux iodures alcooliques.

Elle est oxydée in-vitro :

— Par H_2O_2 en milieu perchlorique ;

— Par l'iodate de K en milieu chlorhydrique ;

— Par l'acide peracétique (MICHEEL) ou l'acide perbenzoïque.

Il en résulte le sulfoxyde R — SOCH_3 .

Elle est oxydée in-vivo :

— Par l'acidaminodehydrase de RATNER.

Il en résulte alors l'acide γ méthylthio— α cetobutydrique.

Son atome de S, contrairement à ce qui se passe pour la cystéine, se transforme en sulfone, sous l'action de NO_3H concentré et chaud, et non en sulfate.

La méthionine en milieu phosphaté tamponné à $\text{PH} = 6,6$ et à 21° agit sur l'eau oxygénée comme une catalase. Il est vraisemblable que l'action catalasique de la fibrine et du fibrogène revient à la méthionine (POLONOVSKI).

Traitée par l'acide sulfurique, la méthionine se déméthyle en homocystéine. Il en va de même in vivo par un phénomène de transméthylation.

D. — Réaction colorées. — Méthodes de dosage.

Des réactions colorées et des méthodes de dosages servent à déceler la méthionine dans des mélanges d'acides aminés. Toute une série de techniques, basées sur des principes différents, ont été préconisées.

I. — RÉACTIONS COLORÉES :

1° *Réaction de KOLB, TOENNIES* : La méthionine donne mélangée avec HCl concentré une coloration rouge brun avec Cl_2Cu .

La cystine,
la cystéine,
l'homocystine,
l'homocystéine,
le sulfoxyde de méthionine,

ne donnent pas cette réaction.

Au contraire, cette réaction colorée a lieu avec l'homométhionine, l'hexométhionine et l'éthionine.

2° *Réaction de ROSENBAUM et SCHULTZ* : la méthionine cristallisée donne une coloration jaune avec le sulfate de cuivre anhydre. Elle permet de déceler 0,1 mg. de méthionine avec 1 mg. de réactif.

3° *Réaction au nitroprussiate de Na de Mc CARTHY et SULLIVAN* : Le nitroprussiate chauffé avec une solution de méthionine donne une coloration jaune foncé, qui vire, en milieu acide, au rouge foncé après 5-10 minutes de chauffe. Ainsi, on peut déceler 0,2 mg. de méthionine par cc.

Le tryptophane donne la même réaction mais faiblement positive ainsi que l'histamine et la carnosine. Encore faut-il que leurs concentrations atteignent 1 mg. par cc.

II. — DOSAGES DE LA MÉTHIONINE :

1° *Méthodes chimiques et gravimétriques.*

a) *Dosage de l'Iodure de méthyle de BAERNSTEIN.*

Cette méthode a été mise au point en 1932. Le principe en est le suivant : la méthionine mise en présence d'acide iodhydrique concentré de densité 1,70 se combine à celui-ci. Il en résulte de l'iodure de méthyle dont l'iode est préci-

pité par une solution de nitrate d'argent. On fait alors le dosage du $\text{NO}_3 \text{ Ag}$ en excès de la solution.

Cette méthode est sujette à caution car il peut se trouver dans un mélange à doser d'autres donneurs de méthyle.

b) *Dosage de l'homocystéine.*

En 1936, BAERNSTEIN adopte cette méthode plus spécifique qui peut être schématisée de la façon suivante :

Méthionine + $\text{HI} \rightarrow$ Homocystéine.

Oxydation par tétrathionate de Na $\rightarrow$ Homocystine.

Cette réaction étant quantitative en l'absence d'oxygène, il ne reste plus qu'à doser le thiosulfate formé par une solution de biiodate de potassium.

Les chiffres trouvés par cette méthode sont légèrement inférieurs à ceux donnés par la méthode à l'iodure de méthyle.

c) *Méthode de Mac CARTHY et SULLIVAN.*

Cette méthode est fondée sur la réaction de la méthionine avec le nitroprussiate de Na. Il s'agit alors, de comparer la coloration rouge avec celle donnée par une solution titrée de méthionine pure.

D'après OSONKA, cette méthode donnerait des valeurs un peu élevées.

Il faut citer également une méthode colorimétrique décrite par MARENZI.

d) *Méthode d'ALBANÈSE, FRANKSTONE, IRBY.*

Elle consiste en une titration iodométrique de l'eau oxygénée en excès après oxydation élective de la méthionine dans l'eau oxygénée en présence d'acide perchlorique.

e) *Méthode par oxydation différentielle d'EVANS.*

On sait que certains oxydants oxydent en sulfate le soufre de la cystine mais non le soufre de la méthionine. Se

basant sur cette remarque, EVANS détermine, dans un échantillon de protéines :

I. — Le soufre total ;

II. — Le soufre inorganique libéré par HCl dilué ;

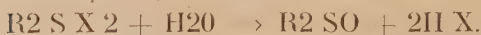
III. — Le soufre de la cystine et S inorganique transformé par HNO_3 en sulfate.

$(\text{III} - \text{II}) = \text{S}$ provenant de la cystine ;

$(\text{I} - \text{III}) = \text{S}$ provenant de la méthionine.

f) *Méthode des périodures de LAVINE.*

Les sulfures organiques et les thio-esters forment avec les halogènes des perhalogénures $\text{R}_2\text{S} \cdot \text{X}_2$ plus ou moins facilement hydrolysables en sulfoxydes.



La spécificité de cette méthode dépasserait toutes les autres.

g) *Méthode microgravimétrique de BEACH et TAGUE.*

— Le S de la cystine est dosé dans une partie aliquote A.

— Le dosage du S total provenant de la cystine et de la méthionine est également fait dans une partie aliquote B.

La différence entre les teneurs en soufre des 2 portions permet de calculer la quantité de méthionine.

2° *Méthodes microbiologiques.*

a) STOKES, GUNNES, DWYER, CASWELL utilisent le fait que la méthionine est indispensable à la croissance de *Streptococcus faecalis*. La technique de dosage consiste à déterminer la quantité de méthionine nécessaire pour obtenir la moitié du développement optimum d'une culture de ce microbe sur un milieu choisi. On détermine ensuite la quantité de matière biologique à doser, qui, ajoutée au même milieu donne le même développement.

b) DUNN, SHANKMAN, BLOCK emploient la même méthode avec *Lactobacillus 36* et un milieu de base C.

c) HORN, JONES, BLUM utilisent *Lactobacillus arabinosus*.

d) LYMAN, MOSELEY ont adopté la même méthode mais avec *Leuconostoc Mesenteroïdes* et un milieu dans lequel la plus grande partie de l'azote aminé est apporté par de la peptone traitée à l'eau oxygénée.

Les deux auteurs ont pu utiliser également *Streptococcus faecalis* R.

VALEUR DE CES MÉTHODES :

Elles sont toutes excellentes. La preuve en est apportée par le fait que 10 chercheurs, travaillant avec 8 méthodes différentes, ont trouvé les mêmes chiffres pour des caséines.

E. — Teneur des organes et des aliments en méthionine.

GONNARD a étudié récemment la teneur en méthionine de certains organes et tissus, d'origine animales diverses, afin de déterminer les besoins à couvrir par l'apport alimentaire.

Voici les teneurs suivantes, valables pour des organes et tissus *dessechés*, fournies par GONNARD.

ORGANE	ESPECE	METHIONINE %
Cerveau	Bœuf	4,80
Foie	Veau	4,94 à 5,06
Foie	Bœuf	4,55 à 4,65
Testicule	Taureau	3,25
Testicule	Bélier	3,24
Ovaire	Vache	3,03
Ovaire	Jument	2,45
Thyroïde	Porc	2,80
Ante-Hypoph.	Bœuf	2,87
Post-Hypoph.	Bœuf	3,80
Placenta	Vache	2,70 à 3,10
Rate	Bœuf	2,66 à 3,03
Rate	Porc	4,06
Cœur	Bœuf	2,62
Rein	Bœuf	3,70
Poumon	Porc	1,50

Les variations vont de 1,5 à 5,1

L'apport minimum exogène quotidien est estimé, chez l'homme à 4 gr. par MADDEN, 3 gr. par MACEY.

Protéines végétales (GONNET)

Zéine	1,90 à 2,40
Gliadine	1,43 à 2
Arachine	0,50
Farine de soja	0,55 à 1,40
Blé	2,50 à 2,84
Orge	3,7

Protéines animales (BLOCH et BOLLINÉ)

Lait de vache	0,099
Lactalbumine (vache)	4,49 à 5,07
Ovalbumine	2,29 à 2,8
Vitelline	2,60 à 2,70
Blanc d'œuf	3
Jaune d'œuf	1,93 à 4
Muscles (veau, bœuf, porc, mouton)	3,06 à 3,94
Caséine	2,90 à 3,31
Foie de veau	2,40 à 2,90

F. — Métabolisme de la méthionine facteur indispensable.

JACKSON et BLOCH, en 1932, remarquent que la méthionine complète seule, chez le rat, un régime pauvre en protides. Les deux isomères d et l sont également utilisables (DU VIGNEAUD, DORGMAN, LORING).

ROSE, dans ses expériences rigoureuses (où l'apport azoté consiste en un mélange d'amino-acides purifiés) reconnaît, à la méthionine, un caractère indispensable en tant que matière plastique. Il montre que la cystine, dans un régime carencé en amino-acides soufrés n'arrête pas la perte du poids, chez le rat, alors que la croissance reprend rapidement avec la méthionine.

Depuis les travaux fondamentaux de ROSE, d'autres auteurs se sont attachés à démontrer que la méthionine est un facteur de croissance indispensable chez les différentes espèces.

RAT :

WOMACH et ROSE, en 1941, fixent à 500 mg. pour 100 gr. de matières nutritives, la teneur nécessaire des aliments pour un développement optimum de l'organisme.

Pour TREADWELL, il y aurait un double besoin de méthionine :

- d'une part : 600 mg., pour 100 gr. de nourriture, comme agent plastifiant,
- d'autre part : 600 mgr. comme source de groupes méthyles, si le régime est dépourvu d'autres donneurs de méthyle.

MÈDES, FLOYD et CAMAROTI concluent qu'à l'incorporation de 7 mg. de méthionine correspond un gain pondéral de 1 gr. 1 par jour.

WOODS, BEESON et BOLIN, ont constaté que le développement de jeunes rats s'arrête si les protides du régime sont

fournis par les petits pois d'Alaska qui ne contiennent pas de méthionine. En leur ajoutant 0,3 % de cet acide aminé la croissance redevient normale.

GLYNN, HIMSWORTH et NEUBERGER, ajoutent 80 mgr. de méthionine par jour à leur régime carencé en méthionine et voient la croissance des rats redevenir normale.

D'autre part, les travaux de BAUER et BERG ont mis en lumière l'importance de la méthionine comme facteur de croissance chez la souris.

POUSSIN :

ROSE et ALMQVIST ont pu démontrer que les poussins nourris avec un régime de base non protidique ont leur croissance arrêtée, quand ils supplémentent le régime par de l'arachine riche en cystine mais pauvre en méthionine ; cette croissance redevient normale dès que l'on ajoute 1 % de dl. Méthionine à ce régime comprenant 20 % d'arachine, 5 % de gélatine et 5 % de levure sèche. La cystine ajoutée ensuite à ce régime n'influe pas sur la courbe de poids.

Dans ce cas, la méthionine peut être remplacée par l'homocystéine à la condition d'apporter en même temps une quantité importante de choline.

ALMQVIST, MECCIII, KRATZER et GRAU ont fait les mêmes expériences avec la farine de soja qui se comporte comme un aliment dépourvu d'acide-amino-soufré.

BIRD et MATTINGLY pensent que l'adjonction de 0,2 % de méthionine, à différents régimes, a non seulement favorisé la croissance du poussin mais encore accru l'utilisation de la méthionine déjà contenue dans les régimes.

Les expériences de PATTON, MARCEL, PETERING et WADDELL semblent prouver qu'il existe un taux optimum de méthionine alimentaire ; le taux serait de 0,15 à 0,30 gr. pour le poussin ; une teneur plus élevée n'augmente plus l'effet favorable ; cet effet favorable cesse de se faire sentir quand le régime contient 1,2 % de méthionine.

HOMME :

Pour ROSE, HAINES, JOHNSON, le bilan azoté devient négatif en l'absence de méthionine.

MICROBES :

D'après MUELLER la méthionine est indispensable pour la croissance des cultures du streptocoque hémolytique.

HUTCHINGS et PETERSON pensent la même chose pour le lactobacillus caséi, le lactobacillus arabinosus et le leuconostoc mésoenteroides.

Seul le lactobacillus fermenti 36 est capable d'utiliser également les formes d. et l. Ces deux formes sont indispensables à son développement.

A l'encontre de la notion de méthionine facteur indispensable de croissance, DU VIGNEAUD, DYER et KIES remarquent qu'un mélange d'homocystéine et de choline ou de bétaine assure le même gain de poids que la méthionine seule. Mais choline et bétaine sont des donneurs de méthyles qui transforment l'homocystéine en méthionine. Cette remarque va nous conduire tout naturellement à la notion de méthylation et de transméthylation.

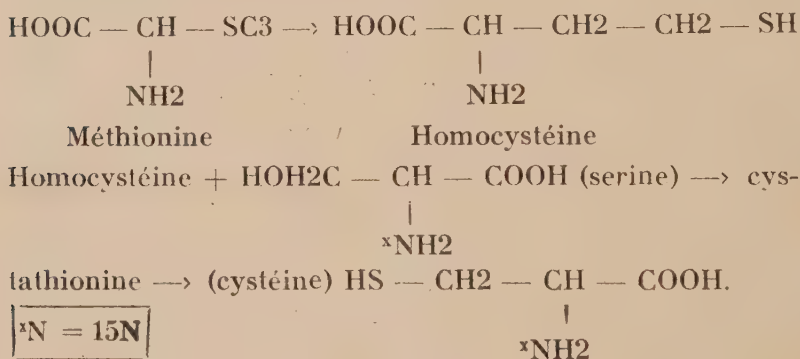
« La méthionine est un amino-acide indispensable comme agent plastifiant des protéines. Elle peut être remplacée dans l'alimentation par l'homocystéine à la condition que l'organisme ne soit pas carencé en donneur de méthyle ». (POLONOVSKI).

I. — TRANSSULFURATION.

La méthionine n'a pas seulement un rôle plastifiant ; son groupement méthyle terminal en fait un des principaux agents de méthylation in vivo. Enfin, après déméthylation, c'est un transmetteur de groupement thiol (POLONOVSKI).

En 1927, la formation « in vivo » de cystéine à partir de la méthionine est indiscutablement mise en évidence par ROSE et WOMAK.

Du VIGNEAUD et COLL donnent au rat de la deutero-méthionine dont les atomes de soufre sont marqués par l'isotope 34/S. On retrouve ce 34/S dans la cystéine mais non l'isotope d'hydrogène. 80 % du soufre de la cystéine isolée dérive du soufre de la méthionine ingérée. La chaîne carbonée de la cystéine ne provient pas de la méthionine. Elle est apportée par la serine (BINKLEY). Voici le schéma de POLONOVSKI montrant la production in vivo de cystéine à partir de la méthionine.



Pour MAUBOUSSIN, le soufre de la méthionine est labile et se met à la disposition des corps qui en ont besoin pour leur synthèse.

La méthionine cède ce S à des toxiques (comme le bromobenzène et la naphthaline) qui perdent ainsi leur caractère nocif et sont éliminés plus facilement.

II. — TRANSMETHYLATION

Récemment, Du VIGNEAUD, CHANDLER, MOYER, KEPPEL, ont montré qu'une quantité restreinte de groupements méthyles peut être synthétisée par la flore intestinale. Il n'en reste pas moins vrai que les organismes supérieurs sont incapables de synthétiser tous les méthyles indispensables aux diverses réactions de méthylation. Ces organismes doivent donc trouver, dans l'alimentation, des substances capables de céder des CH₃.

La méthionine est un donneur de méthyle et elle peut prendre naissance elle-même, par transméthylation.

1° *Formation de la méthionine par transméthylation :*

On sait que, chez le jeune rat, la croissance peut être assurée par l'homocystéine additionnée de choline et de bétaine. Mais l'un ou l'autre de ces corps, donnés seuls, n'interviennent pas dans le développement de cet animal. Il est donc logique de penser que l'homocystéine est transformée en méthionine par les CH₃ de la choline ou de la bétaine, vecteurs de méthyles.

En 1943, SIMMONDS et COHN apportent la preuve irréfutable que cette méthylation, *in vivo*, de l'homocystéine a lieu, et du VIGNEAUD démontre que l'homocystéine n'est méthylée que par un seul des trois groupements CH₃ de la choline.

2° *Méthionine agent de transméthylation :*

a) *Créatine* : STEKOL et SCHMIDT signalent, en 1933, que l'utilisation de la méthionine chez le chien augmente l'excrétion de créatinine.

BÉARD et PIZZOLATO montrent que l'ingestion de méthionine augmente d'environ 25 % la formation de créatine. La méthyl-méthionine l'accroît de 100 %.

En 1940, BORSOOK et DUBNOFF mettent en évidence sur des coupes de foie, la formation de créatine, à partir de l'acide guanidique acétique, en présence de méthionine, mais non en présence de choline.

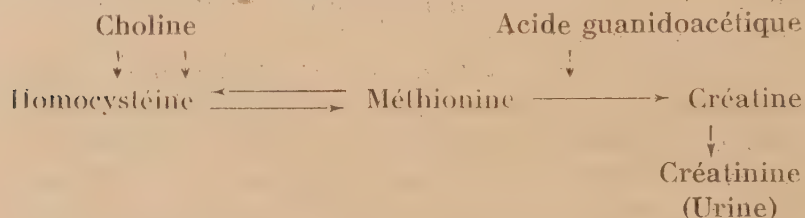
Du VIGNEAUD démontre, *in vivo*, par la méthode des isotopes, la formation de créatine à partir de la méthionine. L'accepteur du groupe CH₃ étant dans ce cas l'acide guanidoacétique. La créatine s'éliminant dans l'urine sous forme de créatinine, ces groupements CH₃ sont définitivement perdus pour l'organisme.

b) *Choline* : Parmi les réactions de transméthylation, l'une des mieux étudiées est la formation de la choline partant de la méthionine.

La preuve que la méthionine agirait dans l'organisme comme précurseur de la choline, a été apportée par du VIGNEAUD, en utilisant toujours la méthode des isotopes.

STETTEN, qui administre de la deutériométhionine au rat, retrouve dans la choline, après trois jours, la totalité du deutérium. Pour cet auteur, l'accepteur de CH_3 de la méthionine serait ici l'éthanolamine (ou colamine).

Du VIGNEAUD schématise de la façon suivante l'enchaînement des réactions de transméthylation :



Les phénomènes de méthylation permettent la transformation et l'élimination de certains toxiques : glycoeyamine, nicotamide, CCl_4 , composés arsenicaux. (MAUBOUSSIN.)

III. — ELIMINATION URINAIRE DE LA MÉTHIONINE

L'atome de soufre de la méthionine est éliminé sous forme de sulfate.

PIRIÉ donne les chiffres suivants chez le chien : 66 % de la méthionine ingérée s'élimine sous forme de sulfate et 16 % sous forme de soufre neutre en deux jours.

a) *Variation des vitesses d'élimination* : L'élimination serait plus lente chez les hépatiques et les cirrhotiques que chez les sujets sains (Anonyme).

Pour KINSELL, HARPER, BARTON, HESS, vitesse d'élimination et vitesse d'utilisation sont synonymes.

b) *Variations quantitatives* : L'excrétion de méthionine et de sulfates urinaires après administration de dl méthionine par voie veineuse est peu différente chez les hépatiques et les sujets sains (Anonyme).

BENHAMOU et GARDELLE pensent que, chez l'homme, (après ingestion ou injection de 2 g. de méthionine et mesu-

re de l'augmentaiton du taux des sulfates urinaires dans les 24 heures) :

1° Le taux normal d'élimination nyctémérale des sulfates minéraux est de 87 % en moyenne.

2° Dans les ictères infectieux et les hépatonéphrites, le taux d'élimination, nul au départ, remonte normalement avec la disparition de l'ictère.

Ce taux d'élimination serait de : 30 % dans les cirrhoses, 80 % dans les néphroses et amyloses.

3° L'épreuve de charge a une grande valeur pronostique, diagnostique et thérapeutique. Elle permet de mesurer, dans les cirrhoses, le degré d'insuffisance hépatique. Cette épreuve serait plus sensible que celles de la galactosurie provoquée, de l'électrophorèse et de la floculation de Mac LAGAN.

HOMBURGER croit que :

— l'excrétion urinaire de méthionine varie avec les sujets, et la forme sous laquelle elle a été administrée ;

— dans les cas de disfonction hépatique, les pertes urinaires augmentent pendant le maximum de la maladie ;

— il y a intérêt à employer de fortes doses le plus tôt possible.

KINSELL nous dit que, dans toutes les conditions d'études, l'excrétion de la 1 méthionine est négligeable, celle de la d méthionine considérable.

D'après TIDWELL, l'excrétion baisse chez le rat après le jeûne ou après une grosse consommation de lipides. Cette excrétion augmente quand cet animal reçoit un supplément de choline.

Quand TARVER et SCHMIDT injectent, à des chiens normaux, 1 mgr. de méthionine possédant un atome de soufre radio-actif, par kg. de poids, ils constatent que 97 % de cette dose est retenue par les animaux.

De même TARVER et MORSE donnent à des rats de la

méthionine possédant un atome de soufre radio-actif (S^{35}). Après 24 heures, la concentration en S^{35} est la plus élevée dans la muqueuse intestinale, et baisse dans l'ordre suivant : reins, plasma, foie, rate, cerveau, peau, fourrure, muscles.

La radioactivité se perd dans les quatorze jours qui suivent. On estime que le rendement urinaire total, au cours des quatorze jours, reste au-dessous de 20 %, le rendement fécal étant de l'ordre de 8 %.

Il semble donc, d'après cet exposé, que certains avis soient contradictoires. Encore faudrait-il avoir à faire à des sujets d'une même espèce, dans des conditions expérimentales similaires, pour discuter de cette question d'élimination urinaire.

CHAPITRE II

**PROPRIÉTÉS PHYSIO-THÉRAPEUTIQUES
DE LA MÉTHIONINE
ET DE L'ACÉTYL-MÉTHIONINE
UTILISATIONS CLINIQUES**

A. — Action hépato-protectrice de la méthionine.

« La méthionine exerce probablement par sa fonction méthylante une puissante action lipotropique. » (POLO-NOVSKI.)

DARRASPEN et FLORIO définissent la lipotropie comme étant « la faculté d'assurer promptement le transport, la répartition et la métabolisation des lipides ».

1° RÔLE DU FOIE DANS LE MÉTABOLISME DES LIPIDES :

S'il est exact que des facteurs hormonaux (hypophyse, thyroïde) ou vitaminiques (complexe B) interviennent dans la synthèse et la dégradation des lipides, il n'en reste pas moins vrai que le rôle essentiel revient aux cellules hépatiques qui :

- désaturent les acides gras provenant des réserves adipeuses ;

- interviennent dans la libération des phospholipides et des substances voisines des lécithines) ;

- oxydent finalement les dérivés lipidiques et président à l'apparition des corps cétoniques (Mac KAY) ;

- font surtout la synthèse des phosphatides aux dépens des acides gras, du glycérol, de l'acide phosphorique et de la choline. Tous ces corps doivent se trouver normalement dans l'organisme. L'expérience montre que celui qui manque le plus fréquemment est la choline, et que ce défaut entraîne pour le foie l'impossibilité de se débarrasser de ses graisses, d'où infiltration ou surcharge. Un apport de choline est antistéatogène, mais il ne suffit pas, pour que tout se passe normalement, que ces quatre corps soient en

présence pour pallier la stéatose. Il ne faut pas qu'il y ait intervention de poisons susceptibles d'entraver les réactions enzymatiques (la phosphorylation entre autres). Ce sont des poisons dits stéatogènes.

Les cellules hépatiques font la synthèse de la choline. Pour ce faire, le foie a besoin de CH_3 labiles qu'il ne sait pas synthétiser et qui, normalement, sont apportés par des corps vecteurs de méthyles tels que :

- la bétaine,
- la méthylcystéine,
- le diméthylsulfure,
- la s. méthylthiourée,
- le xantogénate de méthyle,
- la caféine,
- la théophylline,
- la théobromine,
- la méthionine.

II. — MÉTHIONINE ET STÉATOSE HÉPATIQUE PAR CAUSES NUTRITIONNELLES

1° Rôle protecteur de la méthionine en régimes carencés :

En 1932, BEST, HERSLEY, HUNTSMAN déterminent une infiltration graisseuse massive du foie, chez le rat nourri pendant trois semaines avec un régime riche en lipides et pauvre en protides. La dose quotidienne de 8 mg. de choline empêche cette infiltration. La teneur du foie en lipides est de 40,6 % dans le régime contient 5 % de caséine. Elle n'est plus que de 17,46 % quand le taux de caséine s'élève à 30 %.

Les auteurs pensent que l'action lipotropique de la caséine est due à certains acides aminés soufrés capables d'être transformés en choline.

TUCKER et ECKSTEIN démontrent que cette action anti-stéatogène est très puissante par rapport à l'action nocive de la cystine : il faut augmenter la dose quotidienne de

cystine de 1,017 g. chez le jeune rat qui reçoit 0,06 g. de méthionine pour déterminer une infiltration graisseuse.

Du VIGNEAUD constate que le taux des lipides hépatiques du rat s'élève lorsque l'apport azoté est constitué par un mélange d'acides aminés dépourvu de méthionine. Ce taux redevient normal s'il est ajouté à la ration 0,7 à 1,4 % de méthionine.

STETTEN et GRAIL ont bien montré que la sérine est également un facteur antistéatogène, de même que la choline, mais en matière de lipotropie, la part du lion revient à la méthionine.

Expériences de MATET :

MATET nourrit des rats avec un régime qui comprend 29,6 % de farine de soja (rappelons encore une fois que le soja se comporte comme un aliment dépourvu de méthionine) et un total de 15 % de protides. Voici un tableau schématique résumant ces expériences :

PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES

1 ^{er} lot 4 rats 45 g.	Régime de base.	Tous morts entre 12 et 31 jours avec altérations hémorragiques du foie, apparaissant dès le 8 ^e jour
2 ^e lot 4 rats 45 g.	Régime de base + 0,5 % de dl méthionine per os	Rats mangent et se développent. Sacrifiés après 53 jours, foie normal
3 ^e lot 4 rats 45 g.	Régime de base + 0,64 % d'acétyl dl méthionine per os	Augmentation de poids plus importante que dans le 2 ^e lot. Pas de lésions après 66 jours.

DEUXIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES

1 ^{er} lot 6 rats 55 g.	Régime de base	5 morts avant 23 jours, 6 ^e le 39 ^e jour, avec nécrose hémorragique du foie
2 ^e lot 6 rats	Régime de base + 0,5 % de dl méthionine per os	2 rats sacrifiés 40 ^e jour 2 rats sacrifiés 52 ^e jour, intégrité du foie
3 ^e lot 6 rats	Régime de base + 0,64 % d'acétyl de méthionine per os	Tous les rats sacrifiés au 40 ^e et au 62 ^e jour. Foie normal
4 ^e lot 6 rats	Régime de base + injection SC de 100 mg. (d'une solution à 20 % et PH = 7 de méthionine) par jour	Croissance plus faible que dans les lots 2 et 3. Foie normal avec 2,15 % de M.G. au lieu de 1,56 dans 1 ^{er} lot, 2,35 dans le 2 ^e lot 2,36 dans le 3 ^e lot.

TROISIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES

	Soja seul 18 jours	1 mort à 15 jours 1 mort à 18 jours
6 rats	Soja + 0,1 g. de méthionine SC aux 4 restants	1 morts le 26 ^e jour. Les 3 autres reprennent du poids et sont sa- crifiés le 49 ^e jour en bonne santé. 2 rats ont un foie pâle à zones foncées.

Ces expériences démontrent une fois de plus le rôle non seulement protecteur du foie, mais aussi le rôle curatif de la méthionine en matière de pathologie hépatique.

Pour FLORIO et DARRASPEN, la maladie de Düren constitue un exemple de déséquilibre disprotido-protidique. Les lésions sont identiques à celles des rats de MATET, à savoir : hépatite insulaire nécrosante et hémorragies multiples.

Chez ces malades, le soja a toujours été distribué en abondance et ce sont toujours des animaux qui ont des besoins importants en protides (jeunes ou vaches laitières). Il y aurait intérêt à expérimenter la méthionine dans cette maladie.

2° Méthionine et régimes hyperglucidiques

Le foie gras de l'oie de Toulouse est un foie ayant subi une surcharge graisseuse. L'oie est gavée au maïs qui renferme :

- 4 % de lipides,
- 71 % de glucides,
- 9,7 % de protides,

et des facteurs

- lipotropes : cystine 1,2 % des protéines,
- méthionine 2,4 % des protéines.

La teneur en méthionine des protides du maïs est insuffisante pour prévenir la surcharge graisseuse.

3° Méthionine et toxiques

Il existe des poisons dits stéatogènes qui rompent les réactions enzymatiques et empêchent la phosphorylation, d'où surcharge graisseuse du foie.

Les plus connus sont :

- Le CCl_4 ,
- le phloridzocide,
- le chloroforme (DAVIS, MILLER, WIPPLE),
- le mapharsène (GODDEL),
- l'extrait aqueux d'ammanite phalloïde (VERNE, HÉBERT),
- le dichloro éthylène,
- l'huile phosphorée,
- les sels d'antimoine et d'arsenic,
- l'alcool (KLOTZ, DÉROT, NÉBOUT, HIMSWORTH).

Pour ces auteurs, il n'est pas sûr que l'alcool agisse de la même façon que les autres poisons stéatogènes. Quoi qu'il en soit, ils sont tous d'accord pour reconnaître la pré-

vention de cette stéatose par la choline et par la méthionine.

LECOQ cite des stéatoses dues à la toxine diphtérique et à la tuberculine. Il faudrait également citer les hépatites post-aphteuses chez les bovins.

Chez l'homme, méthionine et acétyl-méthionine donnent d'excellents résultats dans le traitement des hépatites dues à l'arséno-benzène. En effet, les hautes doses d'arsénicaux mettent l'organisme en état de déséquilibre protidique.

BEATTLE et MARSHALL ont également obtenu avec la méthionine de bons résultats dans des cas d'ictères graves consécutifs à des intoxications arsenicales.

CHABROL cite des résultats favorables dans les néphrites mercurielles, et BEATTLE, MARSHALL, EDDY, dans les stéatoses par le CCl_4 . Il en va de même pour le trinitrotoluène (EDDY) et le chloroforme (MILLER, ROGER).

4° Méthionine et vitamines :

— La levure de bière guérit les hépatites par avitaminose ou les prévient, mais un excès de vitamine B stimule la dégénérescence graisseuse du foie.

— L'acide folique est électif pour la métabolisation de la méthionine, de l'histidine et de l'arginine (LECOQ).

— La stéatose par avitaminose B est compensée par la méthionine (FOGGIA, MAZZOCO), mais non par la choline (TERROINE).

— Il existe une hépatite graisseuse par excès de biotine (GAVIN, Mac HENRY), mais la méthionine s'oppose à ce type de foie gras.

— HENDLER et DANN démontrent que la vitamine anti-pellagreuse à une dose élevée entrave la croissance et favorise l'infiltration graisseuse du foie, chez le rat. Ceci s'explique par le fait que l'acide nicotinique s'élimine sous forme de trigonelline ou bétaine méthylée. Cette méthylation se produirait aux dépens de la méthionine, d'où carence endogène en cet amino-acide.

III. — MÉTHIONINE ET STÉATOSE HÉPATIQUE PAR CAUSES HORMONALES

1. *Pancréas.*

HEDON, en 1928, remarque une surcharge graisseuse hépatique sur des chiens dépancréatés, et maintenus en survie par de l'insuline. L'ingestion de pancréas cru évite cette surcharge, de même que le suc pancréatique (ENTENMAN) et de même que la lécithine ou le jaune d'œuf (HERSHEY).

Pour BEST, le pancréas cru et la lécithine agissent par la choline.

Pour DRAGSTEDT, le principe actif de pancréas serait le lipocaïc, qui s'identifierait à la vagotonine de Santenaise. Cette vagotonine interviendrait en protégeant la choline par inhibition de la cholestérinase (BOVET, SANTENOISE).

CHAIKOFF constate que la méthionine prévient la stéatose du chien dépancréaté, alors que le régime carné normal reste sans effet. Cet auteur émet l'hypothèse que la pancréatectomie élimine, dans l'intestin, les ferments nécessaires à la libération de l'acide aminé soufré à partir des protides alimentaires.

2. *Thyroïde, hypophyse.*

CHAIKOFF obtient des stéatoses sur des chiens thyroïdec-tomisés et hypophysectomisés. Les extraits anti-hypophy-saires sont pourtant stéatogènes (BIENFET).

IV. — MÉTHIONINE ET CIRRHOSSES.

De même que les stéatoses hépatiques, les cirrhoses peuvent avoir pour origine des causes nutritionnelles, toxiques et hormonales.

1. *Origine nutritionnelle*

— un régime pauvre en protides, mais riche en lipides, cause chez le rat une cirrhose histologiquement semblable à la cirrhose de LAËNNEC. Alors que la cystine aggrave cette

cirrhose, la méthionine prévient dans tous les cas ces accidents, même dans les cas de régimes carencés, pendant cent à cent cinquante jours (GYOGY, GOLDSLATT),

— avec ces régimes carencés, on obtient deux sortes de lésions distinctes, à savoir :

a) des foyers nécrotiques, hémorragiques, massifs, non consécutifs à la dégénérescence graisseuse. La cystine protège les sujets contre cette nécrose ;

b) une cirrhose consécutive à la dégénérescence graisseuse. La choline retarde seulement cette cirrhose. Seule la méthionine protège contre les deux processus lésionnels.

Ces lésions sont réduites par cet amino-acide soufré. La régénération des lésions hépatiques demeure lente et n'est pas toujours constante (GYORGY, GOLDBLATT). Il y a alors intérêt à adjoindre à la méthionine des régimes et des facteurs hormonaux appropriés.

2. Origine toxique :

On sait que de fortes doses d'As, données à des chevaux emphysémateux produisent une dégénérescence graisseuse hépatique, alors que de petites doses répétées pendant longtemps sont à l'origine d'une cirrhose. Il y aurait intérêt à expérimenter la méthionine dans ce dernier cas.

3. Origine hormonale :

Il a été observé une cirrhose sur les chiens porteurs de lésions de l'hypothalamus après hypophysectomie.

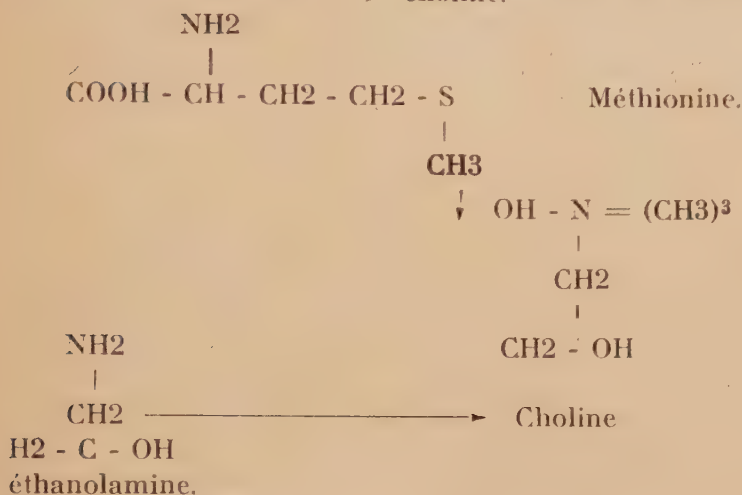
V. — MÉCANISME D'ACTION DE LA MÉTHIONINE, AGENT ANTISTÉATOGÈNE.

Plusieurs théories s'affrontent :

1. — *Théorie de la transméthylation de la méthionine de* DU VIGNEAUD

La méthionine ne serait qu'un donneur de méthyle.

Méthyle de la méthionine + colamine (issue de la sérine)
 $\longrightarrow$ choline.



Il faut donc trois molécules de méthionine pour en donner une de choline.

A l'appui de cette théorie, vient le fait que d'autres donneurs de méthyles comme l'alanine, la leucine, la bétaine, les méthylpurines, sont également antistéatogènes.

A l'encontre de cette théorie, les critiques sont nombreuses :

— ces derniers, donneurs de méthyles, transméthylent également l'homocystéine en méthionine,

— les effets lipotropes de la méthionine et de la choline ne sont pas identiques : la méthionine combat la surcharge cholestérine type foie gras, la choline reste sans action,

— chez le rat pourvu d'un régime riche en lipides, pauvre en protides et carencé en méthionine et choline, il y a infiltration graisseuse, bien que la choline se trouve en abondance dans le tissu hépatique (JACOBI et BAUMAN).

2. Théorie de POLONOVSKI et GAJDOS

Le maintien de la synthèse de la choline, en l'absence de méthyles labiles, épuise les réserves organiques en méthionine.

STETTEN montre qu'en l'absence de CH_3 labile dans les aliments fournis aux rats, il y a synthèse de choline aux dépens de la méthionine disponible. Ce colmatage use vite les réserves méthioniques (il faut trois méthionines pour donner une choline).

3. Théorie du « Turnover » des Américains :

Malgré l'intensité du métabolisme des phospholipides, le taux de ceux-ci dans l'organisme reste constant. Il y a cependant des remaniements constants de leur constitution dans le foie : c'est le « turnover ». Les lécithines, la choline, la bétaine, la sérine, l'inositol et la méthionine accélèrent la synthèse des phospholipides. Tous ces corps sont lipotropes et ils agissent :

— soit en entrant dans la composition des phospholipides : choline, sérine, inositol ;

— soit en accélérant le turnover : méthionine et bétaine (BÉNARD, GAJDOS).

VI. — APPLICATION DE CES DONNÉES EXPÉRIMENTALES A LA MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

1. — RÔLE DES RÉGIMES :

a) *Chez le chien* : le régime hyperprotidique protège à lui seul cet animal contre la nécrose hépatique par le chloroforme (MILLER). Mais, avant de mettre un tel régime en application, il faut se rappeler les inconvénients qu'il peut présenter chez le vison d'Amérique.

DARRASPEN et FLORIO préfèrent, chez le chien, un régime à base de viande de cheval, maigre et grillée : c'est un régime protidique, lipidique et hypogras.

Ce régime contient également du lait écrémé, ou mieux, en poudre, des légumes verts, cuits à l'eau, et du jus de citron. Il est administré en cinq ou six repas.

b) *Chez le cheval* : DARRASPEN et FLORIO proposent chez cet animal :

— la suppression des toxiques : soja, fougère aigle, trèfle hybride ;

— dans les cas graves, un régime lacto-végétarien (5 à 6 litres de lait par jour) ;

— la diète végétarienne dans les ictères bénins (sauf ceux des entérotoxémies), dans l'encéphalose hépatique, dans les intoxications.

Il faut se rappeler que les grains contiennent de la méthionine. Il vaut mieux les donner aplatis ou en décoction avec 205 à 300 g. de $\text{SO}_4 \text{Na}^2$ ou $\text{SO}_4 \text{Mg}$.

BIENFET pense qu'avant de généraliser aux herbivores le régime hyperprotidique, il faudrait vérifier si le métabolisme des lipides s'effectue de la même façon que chez l'homme et si les animaux font appel aux mêmes acides aminés et aux mêmes agents de méthylation. On sait, en effet, que le régime hyperprotidique intervient dans l'acétose des ruminants.

2. *Traitement des affections hépatiques par la méthionine :*

« Les médecins n'ont pas manqué de rapprocher les hépatites graisseuses, les nécroses, les cirrhoses, spontanées, toxiques, carencielles ou infectieuses, des stéato-fibroses expérimentales. » (HIMSWORTH.)

CHAPTAL et VERHAEGHE obtiennent, chez l'homme, des guérisons ou des améliorations de cirrhoses ou hépatites exactement comme chez les rats ou les chiens d'expérience.

a) *Résultats obtenus par DARRASPEN et FLORIO sur les carnivores.*

D'après ces auteurs, le chat réagit mieux à la choline qu'à la méthionine. La dose utilisée étant la suivante dans les cas de cirrhose ictérogène : 1 g. de chlorhydrate de choline en solution glucosée à 2 % par voie sous-cutanée.

Par ce traitement, les cirrhoses s'améliorent et la mortalité baisse. Moins la fibrose est étendue et plus les chances de succès sont grandes. Seules les cirrhoses hypertrophiques guérissent.

Expérimentant sur de vieux chiens sédentaires dont le foi durci est palpable, dont l'alimentation est nettement hyperglucido-lipidique et présentant alternativement constipation et diarrhée, donc suspects de cirrhose, ces auteurs pensent que la méthionine est plus efficace que la choline, ou même que l'association méthionine-choline. Il en va de même pour les chiens à ascite cirrhotique.

Le traitement consiste à utiliser soit la méthionine pure, soit l'acétyl-méthionine en comprimés de 0,50 g. ou en solution à 20 %. La posologie serait de 1 à 2 g. *per os* en une ou deux fois par jour. Les deux formes peuvent être utilisées simultanément. La première sera préférée dans les cirrhoses banales, avec ou sans subictère, car l'acétyl-méthionine par voie veineuse provoque de l'agitation et de l'insomnie, alors que par voie musculaire elle est douloureuse.

Quelques guérisons d'ascites cirrhotiques ont été observées en moins de quinze jours par ces auteurs avec 0,50 g. de méthionine parentérale et 1 à 2,5 g. de méthionine *per os*, avec ponctions simultanées.

Dès l'annonce de la guérison, le rapport sérique :

$$\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}} \text{ augmente.}$$

Le coefficient sérique : $\frac{\text{polypeptides}}{\text{urée}}$ augmente plus faiblement.

L'acidose, qui a crû, cède facilement à une thérapeutique alcalinisante ordinaire.

La méthionine, utilisée dans les hépatites infectieuses, ne donne aucun résultat. Ces hépatites sont en général

compliquées de néphrites. L'hyperazotémie est une contre-indication formelle de la méthionine.

Pour DARRASPEN et FLORIO, la méthionine conserve une valeur dans les maladies hépatiques subaiguës ou chroniques.

b) *Résultats obtenus par J. GUILHON et A. NORMAND :*

Ces auteurs ont utilisé la méthionine sur :

Quinze chiens atteints de lésions eczématisées, d'acanthose pigmentaire et d'hyperkératose, et

trois chats présentant de l'eczéma dorso-lombaire.

Ils utilisent la voie parentérale, soit veineuse, qui est bien supportée, soit sous-cutanée. Mais les injections sous-cutanées d'acétyl-méthionine sont douloureuses et provoquent, chez le chat, des œdèmes importants et prurigineux, ainsi que des abcès aseptiques. Pour éviter ces accidents, il suffit d'abaisser la concentration en méthionine des solutions à 10 %, ou de diluer une ampoule de 5 cc. (d'une solution à 20 %) dans 7 cc. 5 de sérum physiologique. Cette diminution de concentration affaiblit l'efficacité de l'intervention.

Pour les lésions récentes, GUILHON et NORMAND obtiennent les mêmes améliorations qu'avec l'hyposulfite de magnésium. L'acétylméthionine n'empêche pas les récidives.

Les lésions anciennes résistent à ce traitement.

c) *Résultats obtenus sur les grands animaux :*

A ce jour, nous n'avons trouvé aucune documentation concernant l'utilisation de l'acétyl-dl-méthionine chez les grands animaux. Nous croyons savoir que FLORIO a obtenu la guérison assez rapide d'un subictère, chez un cheval, après injection tous les deux jours de 50 cc. d'acétyl-méthionine en solution à 20 %.

Quelques essais effectués dans le traitement des dermatites suintantes du cheval, au moyen de l'acétyl-dl-méthionine, ont donné de bons résultats. Les doses employées ont été de 50 cc. d'une solution à 20 %, deux fois par semaine, pendant quinze jours, et par voie veineuse.

d) *Observation personnelle :*

Nous avons surtout cherché à expérimenter l'acétyl-méthionine sur les grands animaux.

Voies d'administration :

— sur les équins et bovins, nous avons simplement et uniformément utilisé la voie veineuse et des solutions d'acétyl-dl-méthioniné à 20 %.

— Chez les carnivores, nous avons toujours utilisé la voie intramusculaire et des solutions à 10 % ou des solutions isotoniques obtenues en diluant 5 cc. de la solution à 20 % dans 7,5 cc. d'eau distillée stérile.

En injectant des solutions isotoniques, nous avons surtout cherché à éviter les phénomènes douloureux, qui sont le fait des injections hypertoniques.

— Les injections intraveineuses ne produisent ni choc, ni sclérose veineuse, mais il y a intérêt à les faire lentement, car si elles sont faites trop rapidement, une partie de la méthionine est éliminée par le rein. Par suite des réactions inflammatoires qui se produisent chez le cheval, au point d'inoculation, il y a intérêt à proscrire les voies sous-cutanées et intramusculaires.

Résultats obtenus chez les carnivores :

Notre expérimentation s'est bornée à l'espèce canine et nous confirmerons ici les résultats obtenus par DARRASPEN et FLORIO d'une part, par GUILHON et NORMAND, d'autre part, de CHAMOISEAU, enfin.

Hépatites infectieuses : Il ne nous a jamais été donné de constater un résultat favorable dans les hépato-néphrites infectieuses du chien, secondaires à la maladie du jeune âge.

Eczéma suintant : Il semble qu'il y ait intérêt à utiliser dans les eczémas récents, en même temps que le traitement oral ou parentéral à la méthionine, un traitement

local avec une solution à 20 % de cet amino-acide soufré. Sur une dizaine de cas traités, nous citerons une guérison complète, sans rechute, d'eczéma suintant dorso-lombaire, avec une administration journalière de 1 g. d'Acétyl-dl-méthionine par voie intra-musculaire et application locale de solution à 20 %. Dans quatre autres cas d'eczémas ne remontant pas à plus de deux mois, il y a eu régression ou même guérison, mais avec rechute. Nous n'avons jamais eu d'amélioration sensible sur les eczémas plus anciens.

Ascite : Avec des doses atteignant 2 g. par jour, nous avons pu obtenir la guérison de deux jeunes chiens présentant une ascite d'origine hépatique et dans un laps de temps inférieur à trois semaines dans les deux cas. Ce traitement a été complété par deux ponctions au cours de la première semaine. Un troisième cas est resté sans résultat en utilisant, il est vrai, des doses inférieures à 2 g.

Seul l'avenir nous apprendra si ces guérisons sont définitives.

Peut-être parce que les propriétaires ne surveillent pas suffisamment le régime de leurs animaux, nous n'avons pu avoir que des améliorations ne dépassant pas six mois chez quelques sujets cirrhotiques.

Résultats chez les grands herbivores :

Cheval : Il ne nous a été donné qu'une fois d'expérimenter la méthionine sur un cheval, dans un cas de cirrhose sans température (secondaire à une infection intestinale) avec subictère. Ce cheval, soigné à partir du moment où l'inappétence était devenue presque totale, reprit de l'appétit dans les deux jours suivants en n'ayant comme tout traitement que 50 cc. de méthionine par voie veineuse, quotidiennement. La mort survint quand même dix jours après le début de celui-ci. A l'autopsie, nous ne pûmes que constater une cirrhose hypertrophique.

Bovins : Il nous est permis de conclure, d'après les résul-

lats obtenus sur une quinzaine d'observations, portant sur des bovins entre trois et cinq ans, et ayant reçu d'une façon uniforme quatre injections intra-veineuses en quinze jours, d'acétyl-méthionine à 20 %, que :

1° L'action de la méthionine est certaine et souvent spectaculaire dans les *hépatites chroniques* consécutives au parasitisme hépatique traité. Les animaux traités pour distomatose, ayant un foie en bon état physiologique, reprennent de l'appétit au bout de deux à trois jours, et reprennent leur état de santé normal, sans autre médication.

Le docteur COURBET, vétérinaire à Pont-de-Sambre (Meuse), écrit : « Quand je rencontre des sujets microscopiquement déparasités, qui traînent depuis plusieurs semaines, je leur fais deux injections de 50 cc. de méthionine par voie veineuse et par semaine. J'ai eu cinq ou six guérisons qui ont étonné les propriétaires. »

Les malades auxquels le traitement ne réussit pas, présentent à l'autopsie des lésions hépatiques macroscopiquement très avancées.

Pour COURBET, l'action de la méthionine est prouvée quand il y a encore un foie « récupérable ».

2° L'action de la méthionine est très irrégulière, ou peu marquée dans les *hépatites aiguës* dues surtout à la réaction des cellules de l'organe aux douvifuges, qui sont tous toxiques. Dans ces cas-là, il n'y a pas de différence de résultats en guérisons ou en morts avec ou sans acétyl-méthionine.

OBSERVATION N° 1 : V à B.

Nous sommes en présence d'une vache bleue du Nord, 8 ans, ayant été traitée les années précédentes et deux fois en fin 1951 pour distomatose avec du CCl₄. Cette vache reste maigre, asthénique, et après ces deux derniers traitements, l'appétit n'a pas repris. Le propriétaire a l'intention de s'en défaire pour la basse boucherie.

En janvier, la vache reçoit, en 15 jours, 200 cc. d'acétylméthionine à 20 %, en 4 injections. Trois jours après la première, le propriétaire a déjà constaté une amélioration de l'état général de sa bête.

En février 1952, la vache qui est pleine de 8 mois a repris 80 kg. et est parfaitement vendable comme vache pleine.

OBSERVATION N° 2 : L à M.

Cette vache du pays pie-noire, 9 ans, présente des troubles graves, une inappétence totale, une hypersensibilité de la zone hépatique. L'examen au détecteur s'avère négatif.

Etant donné la présence fréquente de ces accidents dans la région, notre diagnostic est : hépatite aiguë parasitaire.

Après traitement au CCl_4 , l'animal se plaint fortement à la palpation. L'évolution semble être favorable pendant deux jours et empire à nouveau le quatrième. Devant cet état de chose l'animal est alors sacrifié.

Etant fixé depuis longtemps sur le fait que les bovins qui font des décalcifications récidivantes ou incurables « ont le foie en mauvais état », le docteur COURBET a réussi à guérir des fièvres vitulaires très graves avec l'acétylméthionine ajoutée au chlorure de calcium, et deux cas de fièvre vitulaire banale avec l'acétyl méthionate de calcium. M. COURBET reconnaît qu'il y aurait intérêt à continuer l'expérimentation avec ce dernier produit, dans des décalcifications aiguës s'étant montrées rebelles aux injections classiques. Il sera difficile de prouver l'action de ce dernier, étant donné que souvent des bovins restent en décubitus après deux ou trois injections de solutions calciques, et se relèvent à la quatrième injection du même produit. Nous ne serons fixés qu'après traitement d'un certain nombre de cas rebelles à la seule calcithérapie.

Voici une *observation communiquée par COURBET* :

« Après injection de « calcium » et de parathyroïdine, une vache pie noire, 6 ans, atteinte de fièvre vitulaire grave, se relève difficilement et retombe une heure après.

Le premier jour au soir nous répétons la même thérapeutique, nous faisons une insufflation mammaire, et de la caféine. La vache reste en décubitus.

Le deuxième jour, après une troisième injection de calcium, la vache se relève, mais retombe dans la journée.

Le troisième jour, l'animal reçoit son calcium habituel et 50 cc. d'acétyl-méthionine à 20 %, par voie veineuse. La vache ne se relève pas et je laisse pressentir l'abatage.

Le quatrième jour, au matin, la vache se relève, a un « appétit dévorant » et ne retombera pas ».

COURBET pense que, dans ce cas, la méthionine a réussi à stabiliser l'équilibre calcique.

A l'appui de l'affirmation de M. COURBET, nous pourrions apporter quelques preuves supplémentaires.

OBSERVATION N° 3

En 1951 et 1952, nous avons relevé d'une fièvre vitulaire une vache pie-noire, 10 ans, avec des injections de chlorure ou de gluconate de calcium, insufflations mammaires ; vitamine D, ante-hypophyse, etc... Le traitement demandait alors l'utilisation régulière de 3 à 4 litres de solutions calciques, le décubitus permanent durait 4 jours.

En 1953, cette même vache s'est relevée définitivement le 2^e jour ayant reçu 1 litre de chlorure de calcium et 100 cc. d'une solution de méthionine à 20 %, sans insufflation mammaire.

OBSERVATION N° 4

Nous citerons également une parthenaise de 10 ans qui est restée 6 jours en décubitus et s'est relevée le 8^e jour après 2 injections de 50 cc. de méthionine, les 6^e et 7^e jour. L'apport de calcium étant resté sans résultat pendant 6 jours dans ce cas de fièvre vitulaire.

Ce ne sont là que deux exemples des plus marquants parmi d'autres moins démonstratifs.

Mais nous ne croyons pas, avec COURBET, que la méthionine, dans ces cas là, stabilise l'apport et l'équilibre calciques. L'une des indications (en médecine humaine) de la

méthionine, n'est-elle pas la dénutrition et la menace d'éclampsie ?

D'autre part, pour LECOMTE et ROBIN, l'étude clinique du syndrome vitulaire et de la cétose de la vache laitière, permet parfois des observations qui soulignent manifestement leur rapport. HUPKA, en Allemagne, VEENBAC, TEIN et HOOPEN en Hollande, ont fait de la cétose une fièvre vitulaire chronique. Or, LECOMTE obtient des résultats encourageants, avec la méthionine, dans la cétose des brebis.

Méthionine et hépatites post-aphteuses :

TOURATIER, en collaboration avec DUMAZET, de Commeny, a utilisé l'acétyl-méthionine sur des sujets présentant des séquelles de fièvre aphteuse avec subictère. « Les résultats ont été négligeables, mais il faut dire que nous sommes intervenus un peu tard. » Malgré tout, une amélioration passagère concernant la vivacité et l'appétit, s'est manifestée jusqu'à plus de huit jours après le traitement, qui a consisté en quatre injections intraveineuses de 50 cc. d'acétyl méthionine en solution à 20 %, un intervalle de trois jours séparant deux injections.

OBSERVATION N° 5

Nous avons utilisé également la méthionine sur des bovins ayant eu la fièvre aphteuse et présentant un subictère, avec diarrhée, sans température. Nous n'avons pas, sauf cette amélioration passagère, décrite par TOURATIER, obtenu des résultats sur 3 bovins adultes. Ces animaux sont partis tous trois pour la boucherie, sans gain de poids appréciable, environ un mois après le début du traitement. Ici encore, y aurait-il eu peut-être intérêt à intervenir plus précocement ? Un seul bœuf de 2 ans sur lequel nous avons pu intervenir un mois après la fièvre aphteuse a guéri, la diarrhée et le subictère cédant en 15 jours. Cet animal, dans un état squelettique, a pu reprendre rapidement du poids et être vendu 6 mois après en bon état, pour la boucherie. Les doses employées sont celles indiquées ci-dessus par TOURATIER.

B. — Méthionine et myoglobinurie paroxystique du cheval.

Les causes déterminantes de la myoglobinurie paroxystique du cheval, sont encore mal connues et discutées. Le muscle est une machine qui transforme l'énergie chimique des aliments en travail mécanique. Les travaux récents consacrés au métabolisme des lipides et au rôle de certaines substances lipotropiques dans l'utilisation des graisses, nous paraissent susceptibles de servir de base à une conception nouvelle du mécanisme de cette affection énigmatique (DRIEUX, THIÉRY).

I. — THÉORIE DE DRIEUX ET THIÉRY

Ces auteurs observent, sur des prélèvements faits précocement et fixés au formol neutre, des lésions hémorragiques et dégénératives du muscle.

— *A un premier stade*, les fibres les moins altérées ont conservé leur sarcolemme. Après coloration au Soudan III apparaissent quelques sphérules graisseuses disposées en chapelet sur les myofibrilles, de telle sorte que chaque gouttelette correspond au disque sombre. Au toluène, la striation transversale reste apparente. La graisse qui s'accumule présente la même histochimie que celle des dépôts adipeux. Le glycogène reste à l'état diffus dans le sarcoplasme. La réaction de Best confirme la non-utilisation des glucides dans l'organisme.

— *A un deuxième stade*, le sarcolemme présente des microruptures. La striation transversale n'a pas disparu. Les sphérules graisseuses deviennent plus grosses, mais sont toujours disposées en chapelet.

— *A un troisième stade enfin*, il y a rupture du sarcolemme et coalescence des sphérules de graisse.

Ces lésions existent, de la même façon, au myocarde : on note simplement l'absence de glycogène sur les fibrilles.

Le foie présente un aspect cardio-graisseux. Les travées de REMAK disparaissent, noyées dans une masse hémorragique parsemée de cellules de KUPFFER hypertrophiées. Il existe un anneau de surcharge graisseuse dans les zones périphériques et périlobulaires. La graisse possède encore les caractères histochimiques des graisses de réserves adipeuses.

Toutes ces lésions musculaires, cardiaques et hépatiques, dénotent un trouble intense de l'utilisation des lipides par arrêt vraisemblable des oxydations, combiné à l'impossibilité de fixer les glucides.

DRIEUX et THIÉRY sont parvenus à reproduire, chez le chien, toutes les lésions décrites ci-dessus, en traitant des animaux gras par des toxiques tels que le chloroforme et le phosphore. Le tableau clinique, par ses signes locomoteurs et la souffrance du sujet, rappelle celui de la myoglobinurie paroxystique du cheval. Seule l'émission noirâtre d'urine manque, mais il est possible de caractériser la myoglobine dans le contenu vésical.

Ces auteurs font intervenir le rôle fondamental de la méthionine et de la choline comme facteur de méthylation pour l'utilisation des graisses et la formation de créatine. Ces graisses ne peuvent être utilisées par le muscle que sous forme de phosphatides. C'est ici qu'intervient le foie qui transforme glycérides et stérides. Mais, pour cela, faut-il encore un apport alimentaire de choline et de méthionine.

D'autre part, grâce à son CH_3 , la méthionine est capable de synthétiser la créatine aux dépens des corps du groupe guanidine. On connaît l'importance des composés phosphorés de la créatine (phosphagène) dans la contraction musculaire, puisqu'ils fournissent des éléments de phosphorylation du glucose.

Donc, les CH_3 sont indispensables pour :

— l'utilisation des graisses,

— tirer de l'oxydation des sucres l'énergie nécessaire à la contraction musculaire.

Dans la myoglobininurie, il y a coexistence de stéatose et d'atonie musculaire. Ce n'est certainement pas une coïncidence. Une carence en CH₃ peut donc être à l'origine de ces troubles du métabolisme.

D'après DRIEUX et THIÉRY, la brutalité de la crise peut être expliquée par la notion d'un seuil indispensable de méthylation au-dessous duquel la simple exposition au froid suffit pour déclencher un drame préparé de longue date par une carence en facteurs lipotropes. Les fibres musculaires se surchargent de graisses et, dans l'impossibilité de se contracter, subissent l'action de contraction des antagonistes, d'où déchirures et élimination urinaire massive de myoglobine.

Les choses se passent différemment pendant le repos. Les quelques CH₃ dont l'animal dispose suffisent pour transformer ces graisses, mais sont insuffisants pour permettre l'utilisation totale des lipides lors de la mise au travail, alors que le cheval doit activer ses combustions de façon importante.

Il est évident que les objections allant à l'encontre de cette théorie pourraient être nombreuses : BRION ne rapporte-t-il pas, par exemple, deux cas de myoglobininurie survenue au repos et un cas sur un cheval atteint d'arthrite ?

Pour vérifier la théorie de DRIEUX et THIÉRY, il faudrait faire préventivement de la méthionine sur des chevaux au repos et établir la comparaison avec un deuxième lot de chevaux, au même régime, mais dépourvu de méthionine ou de choline, dès la mise au travail ; ce serait là le seul moyen valable pour établir le bien-fondé de l'hypothèse de DRIEUX et THIÉRY. Pour cela, faudrait-il encore disposer d'un effectif important de chevaux.

Nous nous bornerons simplement à citer quelques observations faites sur des chevaux gravement atteints, en décubitus latéral complet, sachant bien que tout myoglobininurique, encore en station debout, guérit seul ou presque.

II. — OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION N° 6

En 1952, nous sommes appelé pour un cheval de trait, 8 ans, qui est tombé à même la route. Ce cheval très vigoureux se débat constamment à terre, même avec de la morphine en intra-veineuse. Il lui est injecté 50 cc. d'une solution de méthionine à 20 % en intra-veineuse. Ce cheval n'a pas de saignée. Il meurt 48 heures après.

OBSERVATION N° 7

En septembre 1952, alors que nous sommes en vacances chez un confrère, F. à B., nous voyons un cheval de trait, 8 ans, atteint de myoglobinurie. Nous lui administrons 50 cc. de méthionine 2 jours de suite. Ce cheval reste en décubitus complet 24 heures. Le 2^e jour, la station debout lui est pénible et le cheval retombe brusquement. Le 3^e jour, l'animal peut regagner son écurie par ses propres moyens.

OBSERVATION N° 8

Conduit par un enfant de 15 ans, ce demi-sang, alezan, 10 ans, que nous voyons en mars 1952 est tombé 5 fois avant de rester en décubitus latéral complet dans un champ. C'est en mars 1952 et les nuits ne sont pas très chaudes. Nous faisons 50 cc. de méthionine intra-veineuse et une saignée, à la demande du propriétaire. Nous ne pensions pas revoir le malade le lendemain, ni le surlendemain. Ce n'est que le dimanche (3^e jour) que nous pouvons revoir notre patient mais il vient juste de se relever. Pendant 2 jours ce cheval n'a subi aucun autre traitement

OBSERVATION N° 9

En novembre 1952, nous sommes appelé pour une jument tombée de « coup de sang ». Le même accident lui était arrivé 8 jours plus tôt et l'animal s'étant relevé aussitôt, nous ne lui avons pas administré de méthionine. Cette fois-

ci, l'affaire semble plus sérieuse. Avec 50 cc. de méthionine (et une saignée), la jument se relève 24 heures après, rejoint son écurie, reste 3 jours au repos et est remise au travail sans accident.

OBSERVATION N° 10

Ce cheval de trait, 5 ans, est tombé au travail, s'est relevé une heure après, a été conduit à l'écurie par son propriétaire. Quand nous le voyons, il est impossible de le sortir de son box. La souffrance est telle que nous l'entendons se plaindre du dehors. Le traitement consiste en 50 cc. de méthionine intra-veineuse. Nous faisons également de l'oxygénothérapie. Une semaine plus tard, l'animal travaille, mais au pas, la pince antérieure gauche racle le sol, nous lui faisons de la vitamine B1.

OBSERVATION N° 11

Un samedi soir, 6 heures, de décembre 1952, nous voyons une jument blanche, 13 ans, qui est tombée en labourant. Elle se présente en décubitus latéral complet et refuse même l'avoine. Devant la gravité du cas, nous prévenons le propriétaire des suites fâcheuses que nous pourrions avoir. A la demande du propriétaire, nous pratiquons une saignée. Nous injectons alors à l'animal 100 cc. de méthionine et de l'oxygène dans la veine. La pluie ne cessant pas de tomber, le propriétaire couvre sa jument avec une bâche pensant bien la retrouver morte le lendemain matin.

Le dimanche matin, il retrouve sa jument debout, broutant dans un pré voisin.

OBSERVATION N° 12

C'est pour une autre jument blanche de 6 ans que nous nous déplaçons un mercredi de janvier 1953. Cette bête reste 24 heures en décubitus latéral complet. La station debout lui est pénible les 2 jours suivants et entre la 24^e et la 48^e heure, elle reste la majeure partie du temps assise sur son train postérieur, telle un chien. Le 4^e jour cet animal réintègre son écurie. Elle est restée la 1^{re} journée dehors sous la neige. La dose de méthionine injectée pendant ces 3 jours est de 50 cc. Elle a eu bévitine et oxygénothérapie dès qu'elle a été relevée.

OBSERVATION N° 13

Ce dernier cas enfin est bien celui qui a renversé tous les pronostics. Ce cheval gris pommelé, 6 ans, avait parcouru de 3 à 4 kms avant de tomber définitivement. Il est resté 3 jours couché dans un champ, par une température inférieure à 0° et sous un vent soufflant en rafales (février 1953). Il a fallu le relever le 3^e jour à l'aide de charrettes et immédiatement après, il s'est rendu à la ferme la plus proche distante de 300 mètres en traversant des fossés.

Les doses de méthionine utilisées sont les suivantes :

- 100 cc. le 1^{er} jour,
- 200 cc. le 2^e jour et oxygénothérapie,
- 100 cc. le 3^e jour et caféine.

Nous avons vu depuis travailler ce cheval, il ne lui est resté aucune séquelle.

Ces quelques observations semblent apporter un commencement de preuve. Peut-être avec des doses supérieures en méthionine et une anesthésie plus poussée, aurions-nous sauvé le premier cheval ? Mais nous n'étions alors qu'au début de notre expérimentation. Nous envisageons de faire préventivement la méthionine sur ces chevaux, spécialistes attitrés de la myoglobininurie, dès qu'ils sont restés quelques jours au repos.

Nous croyons, d'autre part, qu'il y a intérêt à injecter des doses fortes le plus tôt possible, et même à associer méthionine et oxygénothérapie.

C. — Action néphro-protectrice de la méthionine.

GRIFFITH et WADE, administrant un régime pauvre en choline ou en caséine à de jeunes rats, constatent qu'en plus de l'infiltration graisseuse du foie, ces animaux présentent des lésions rénales dès le septième jour de l'expérience. En même temps, le thymus s'atrophie et la rate augmente de volume.

L'atteinte rénale se traduit par :

- l'albuminurie,
- l'augmentation du taux de l'azote non protéique dans le sang,
- l'élimination retardée du rouge de phénol et de l'inuline,
- à l'autopsie, les reins, plus gros que la normale, présentent des foyers hémorragiques.

En 1940, GRIFFITH et WADE ont démontré que la caséine et la méthionine agissent aussi favorablement sur les lésions rénales, alors que 95 % des témoins présentent une atteinte de cet organe (quand le régime contient moins de 5 mg. de méthionine). Une dose journalière de 10 mg, prévient, chez le rat, toutes ces lésions. Les doses de méthionine prévenant les lésions rénales sont six fois moindres que les doses prévenant la stéatose hépatique.

La méthionine pourrait agir comme précurseur de choline, puisque celle-ci prévient également les lésions rénales.

D. — Méthionine et érythropoïèse.

I. — MISE EN ÉVIDENCE DE L'ACTIVITÉ ÉRYTHROPOIÉTIQUE DE LA MÉTHIONINE

L'action de la méthionine sur la régénération des hématies n'est pas la moins spectaculaire. Elle a été mise en évidence simultanément par :

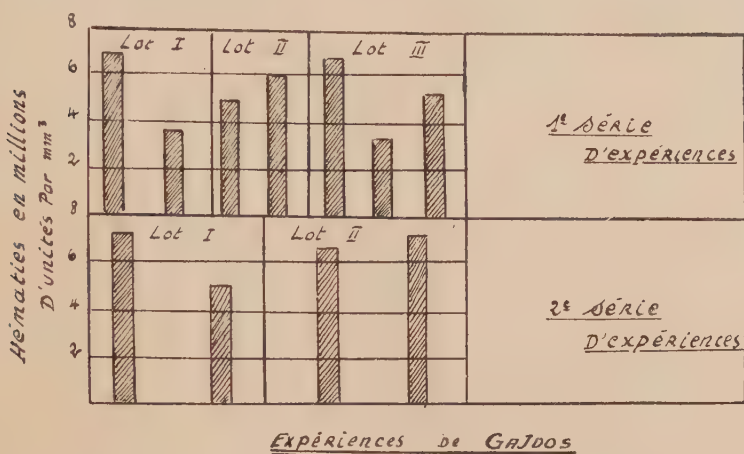
- GAJDOS, à Paris,
- GLYNN, HIMSWORTH et NEUBERGER, à Londres.

Expériences de GAJDOS :

GAJDOS nourrit tous ses rats avec du blé. Ces animaux reçoivent du C Cl₄ par voie sous-cutanée pendant dix-sept jours à des doses croissantes (de 0,05 à 0,20 cc.).

La première série d'expériences porte sur neuf rats.

— Les trois premiers rats sont au régime de base et servent de témoins.



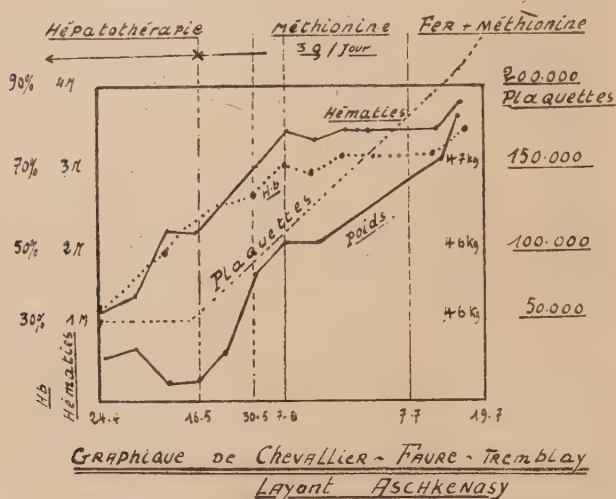
— Trois autres reçoivent 15 à 30 mg. de méthionine par voie sous-cutanée,

— les trois derniers, enfin, ne reçoivent des injections de méthionine qu'à partir du dixième jour

Résultats : Tous les animaux deviennent ictériques à partir du quatrième ou cinquième jour. Ils maigrissent tous. La teneur du foie en lipides, dans les trois groupes, reste identique. Mais chez les témoins le nombre d'hématies a quelquefois baissé de 50 %, alors qu'il a toujours eu tendance à augmenter dans le lot II. Dans le troisième lot, enfin, l'anémie provoquée jusqu'au dixième jour a été corrigée par la méthionine du dixième au dix-septième jour.

La deuxième série d'expériences comprend cinq rats soumis à un régime riche en lipides et pauvre en protides. Ces animaux subissent les mêmes injections de C Cl₄ que ceux de la première série. Les autres rats de cette série d'expériences sont soumis aux mêmes conditions que ceux du premier lot et reçoivent en plus 50 mg. de méthionine *per os* par jour. Les résultats figurant dans le tableau ci-contre se passent de commentaires.

La troisième série d'expériences porte sur dix rats, tous soumis au régime cirrhotigène (riche en lipides) additionné de 100 mg. de l- cystique. Les rats sont divisés en deux groupes dont cinq témoins et cinq soumis au régime ci-dessus, plus 30 mg. de méthionine par jour.



Les cinq témoins présentent une légère anémie après trois mois, mais cette anémie est incontestable. Dans le deuxième lot, au contraire, on se trouve en présence d'une augmentation du nombre des globules rouges. GAJDOS pense que dans l'intoxication par le C Cl₄, la méthionine est le seul corps à posséder une action thérapeutique décelable. Que ce soit *per os* ou par voie parentérale, cet amino-acide a empêché l'anémie sévère qui existe chez les témoins.

GLYNN, HIMSWORTH et NEUBERGER ont fait des expériences analogues, et en tous points superposables à celles de GAJDOS. L'apport azoté du régime, auquel sont soumis leurs rats, est obtenu par un mélange d'acides aminés rigoureusement titrés. Dans l'intoxication par le tétrachlorure de carbone, et sur quatorze rats ayant ingéré 8 mg. de méthionine par jour, le nombre d'hématies et le taux

d'hémoglobine sont restés inchangés. Chez les témoins, par contre, le nombre de globules rouges est passé de 10 à 6 millions, et le taux d'hémoglobine de 101 % à 72 %. La tendance macrocytaire de l'anémie par carence méthionique a pu être également démontrée sans que, pour cela, il y ait apparition de mégalo blasts dans la moelle osseuse. Le nombre de globules blancs ne varie pas.

KORNBERG relate, en 1946, l'arrêt de croissance chez de jeunes rats soumis à un régime caloriquement et vitaminiquement suffisant, mais dépourvu de protides ; un tel régime entraîne une anémie sévère avec agranulocytose. La caséine, traitée par de l'eau oxygénée en solution dans de l'acide formique, reste sans action. On sait depuis, que cette façon d'opérer détruit la méthionine et le tryptophane de cette caséine.

WINTROBE, STEIN, FOLLIS et HUMPHREYS s'attachent à démontrer que l'acide nicotinique (qui épuise les réserves méthioniques de l'organisme), additionné à un régime pauvre en protides, entraîne chez le porc un arrêt de croissance, de la diarrhée et une anémie normocytaire sévère.

CHEVALLIER, FAURE, TREMBLAY, LAYANT, ASCHKENASY, ont pu mettre en évidence le rôle antianémique de la méthionine chez l'homme, comme le démontre le graphique suivant, traduisant une observation de BERNARD, GAJDOS et BAMBERT, faite sur un homme de 70 ans présentant une anémie grave, mais d'origine inconnue.

	24-4	19-7
Hématies	1 M. 03	3 M 7
Hémoglobine	91 %	79 %
Plaquettes	61.000	182.000
Globules blancs ..	1.400 dont 43 % de polynucléaires neutrophiles	5.400 avec 48 % de polynucléaires neutrophiles

En médecine humaine, GAJDOS a soigné avec succès :

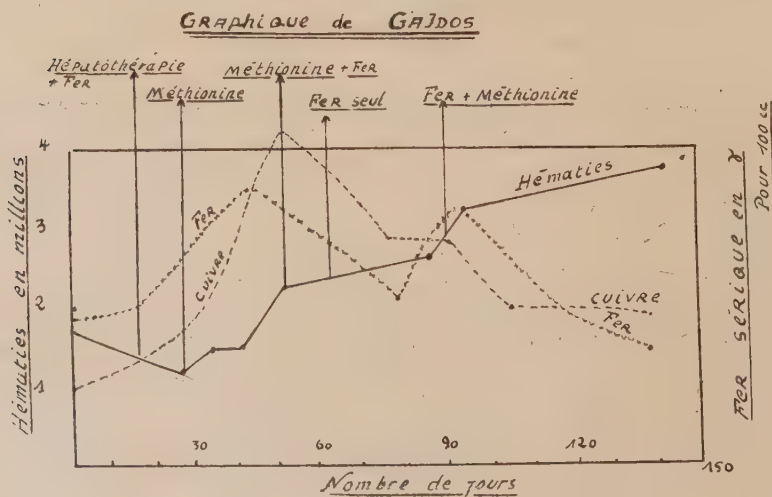
- 3 cas d'anémies normochromes et hypochromes, secondaires à de la cirrhose, de la syphilis et à une hémorragie duodénale,
- 1 cas d'anémie de dénutrition sévère,
- 1 cas d'anémie grave mégaloocytaire d'étiologie inconnue,
- 2 cas d'anémies normocytaires normochromes indéterminées.

Il y a eu trois échecs dans :

- 1 cas d'anémie pernicieuse,
- 1 cas d'anémie secondaire à une hernie

La crise réticulocytaire a lieu au cinquième jour du traitement. La réaction érythroblastique de la moelle est parallèle, L'augmentation du nombre des hématies est lente et continue, atteignant en moyenne un million en deux semaines, dans les cas les plus favorables.

L'augmentation du taux de fer et de cuivre sérique (indépendant des apports extérieurs) est nette au cours du traitement par la méthionine, comme l'indique le graphique suivant.



Les travaux effectués dans les services du professeur FRIESSINGER permettent de conclure à l'action préventive et curative de la méthionine dans les anémies expérimentales chez l'homme. Dans les anémies benzoliques, les résultats restent imprécis, même avec des doses de 2 mg. de méthionine par jour pendant deux semaines. Si ce traitement est prolongé, la crise réticulocytaire se produit vers le vingt cinquième jour, mais d'une façon modérée. Le nombre des hématies croît régulièrement de un million d'unités en deux semaines dans les cas favorables. Il y a augmentation parallèle des taux de fer et de cuivre sériques. Ces taux baissent ensuite lentement alors que le nombre d'hématies continue à augmenter.

II. — MÉCANISME BIOCHIMIQUE DE CETTE ACTION ANTIANÉMIQUE

Théorie de Gonnard et Hamburger :

L'hypothèse la plus simple consisterait à considérer avec HAMBURGER et GONNARD, qu'il s'agirait d'une simple réparation de carence méthionique d'origine exogène ou endogène.

GONNARD a calculé que la teneur des hématies en méthionine est très élevée (4 à 7 g. par litre) par rapport à celle du sérum sanguin (1,32 à 1,68 g.). Une déficience en méthionine peut se produire par insuffisance d'apport exogène. Il faut, pour une érythropoïèse normale chez l'homme, 0,11 g. de méthionine par jour, et ce n'est là qu'une petite fraction du besoin global de l'organisme.

HAMBURGER démontre que 200 à 400 mg. de méthionine passent dans les urines toutes les 24 heures. Or, les protides contiennent 2 % de méthionine en moyenne. Un régime hypoprotidique peut donc conduire à une déficience en méthionine et l'anémie de la dénutrition pourrait trouver une des causes principales dans ce fait.

*La méthionine agit-elle en tant que précurseur
de la choline ?*

On sait depuis les travaux de DU VIGNEAUD que la choline peut se former *in vivo* à partir de la méthionine.

MOOSNICK, en médecine humaine, a récemment obtenu la guérison d'une anémie grave hépato-résistante par le chlorydrate de choline en intra-veineuse.

MISSONGER, en médecine vétérinaire, a également obtenu de bons résultats avec le chlorydrate de choline, dans diverses anémies. Mais GAJDOS démontre que, chez le rat traité par le C Cl₄, l'anémie qui cède à la méthionine, résiste à la choline.

*La méthionine agit-elle après oxydation de son S
sous forme de Sulfoxyde ?*

BERNARD, POLONOVSKI, GAJDOS, ont démontré que ce sulfoxyde a une action manifeste sur l'érythropoïèse, mais légèrement inférieure à celle de la méthionine.

La méthionine agit-elle par sa sulfone ?

Dans l'anémie du rat, déterminée par une seule injection de phénylhydrazine à la dose de 2 mmg. pour 100 grammes, l'anémie qui atteint son maximum dès le cinquième jour, disparaît spontanément en quatre semaines. Le sulfoxyde paraît agir d'une façon moins constante que la méthionine. La méthionine-sulfone, au contraire, présente un caractère anémiant. (GAJDOS.)

Pour BRAIER, on ne peut non plus invoquer l'amélioration fonctionnelle du foie, car la méthionine reste inactive dans l'anémie des cirrhotiques, de même que dans la maladie de Biermer.

Théorie enzymatique.

Certaines observations expérimentales et cliniques font envisager l'action de la méthionine sur les facteurs enzymatiques qui interviennent dans l'érythropoïèse physiologique.

Pour Woods, les sulfamides inhibent la cellule microbienne par une réaction enzymatique où l'acide para-amino-benzoïque serait coenzyme. L'acide para-amino-benzoïque, ajouté à des cultures de microbes sulfamido-résistants, annule l'effet inhibiteur des sulfamides sur la croissance microbienne.

Plus tard, on a mis en évidence que la thymine, l'acide folique et la méthionine, s'opposent à l'action bactériostatique des sulfamides. Or, tous ces composés sont antianémiques.

Il est logique de penser que le mécanisme de ces substances sur l'érythropoïèse est le même que sur la croissance microbienne.

LAYANI et ASCHKENASY, par leurs observations, ont été conduits à une conception enzymatique du mécanisme d'action de la méthionine, dans les anémies. Ces auteurs croient qu'une carence protéique bloquerait certains processus enzymatiques tissulaires intervenant dans la formation de l'hémoglobine.

Théorie de Mauboussin.

La méthionine, en agissant au niveau du foie, influencerait favorablement le rôle hématopoïétique de celui-ci et faciliterait la mobilisation du fer. Elle contribuerait directement à la formation des hématies comme élément plastique.

III. — APPLICATION DE CES DONNÉES A LA MÉDECINE VÉTÉRINAIRE.

I) Chez les carnivores :

Chez l'homme, dans les anémies hypo- et normochro-

mes, la posologie utilisée couramment est de 2 à 3 grammes. Nous avons pu utiliser sur des chiens d'une quinzaine de kgs des doses de 1 gramme sans inconvénient.

Nous avons utilisé la méthionine dans des anémies d'origine vermineuse présentant des symptômes de dénutrition simultanée. Nous l'avons utilisée dans des anémies post-piropiasmiques, une huitaine de jours après les injections de lomidine. Nous n'avons utilisé, dans ce cas-là, la méthionine que sur des sujets gravement anémiés avec des signes d'asthénie et d'inappétence totale, et émettant une urine apparemment normale.

Voici quelques numérations globulaires relevées dans les observations 14, 15, 16, 17, 18, 19 :

Ces résultats ne semblent pas inférieurs à ceux obtenus par CHAMOISEAU avec le chlorhydrate de choline. La crise réticulocytaire semble se situer entre le troisième et le cinquième jour. L'augmentation du nombre des hématies apparaît plus importante et plus rapide que chez l'homme.

II) Chez les grands animaux :

1. *Chevaux* : Nous n'avons jamais utilisé la méthionine dans les accès aigus de piropiasmose chez le cheval, l'expérience montrant que cet animal se remet seul et rapidement, après injection de piropiasmicide, sans utilisation de facteurs antianémiques, mais il existe des cas de piropiasmose chronique au cours desquels le sujet présente :

— des élévations thermiques quotidiennes voisines de 39° ;

— des sudations abondantes au repos ;

— de l'asthénie au travail ;

— un léger subictère et une anémie marquée

Après une deuxième intervention antipiropiasmique, il est habituel de voir ces chevaux se remettre difficilement.

La méthionine semble réduire cette anémie et permettre une utilisation rapide pour le travail, d'un cheval ne présentant plus aucune asthénie.

Age Poids	Maladies antérieures	Doses d'acétyl- méthionine	Jours	Numération		Terminaison
				Hématies	Leucocytes	
3 ans 14 kg.	Parasitisme intestinal	1 g. tous les 2 jours	1 ^{er}	2 M. 5	Pas de numération	Chien perdu de vue, en bonne voie de guérison
			3 ^e	3 M.		
			5 ^e	3 M. 3		
			1 ^{er}	3 M. 3		
			3 ^e	3 M. 6		
18 mois 15 kg.	Parasitisme intestinal	2 g. tous les 2 jours 1 g. IM 1 g. per os	5 ^e	4 M. 7	2.800 2.500 3.100 3.450 4.900	Le 12 ^e jour ce chien est en bien meilleur état
			7 ^e	4 M. 8		
			12 ^e	5 M. 4		
			1 ^{er}	4 M. 1		
			3 ^e	4 M. 3		
2 ans 12 kg.	Parasitisme intestinal	2 g. IM. tous les 2 jours	5 ^e	4 M. 9	4.000 4.400 4.750	Ce chien reprend de l'appétit et pèse 2 kg. de plus le 15 ^e jour
			7 ^e	5 M.		
			1 ^{er}	700.000		
			4 ^e	2 M. 4		
			6 ^e	3 M. 6		
3 ans	Piroplasmose	1 g. per os tous les 2 jours	8 ^e	4 M.	Pas de numération	Ces trois chiens reprennent de l'appétit
			1 ^{er}	3 M. 3		
			3 ^e	3 M. 1		
			6 ^e	4 M. 35		
			1 ^{er}	2 M. 6		
6 ans	Piroplasmose	1 g. tous les 2 jours IM. au- tant per os	3 ^e	3 M. 2	Pas de numération	Entre 2 et 5 jours après la 1 ^{re} adminis- tration
			5 ^e	3 M. 8		
			7 ^e	4 M. 7		
			1 ^{er}	2 M. 6		
			3 ^e	3 M. 2		
2 ans	Piroplasmose	2 g. IM. le 1 ^{er} jour, 1 g. per os jours suivants	5 ^e	3 M. 8	Pas de numération	L'acétyl-méthio- nine, variations de poids peu sensibles
			7 ^e	4 M. 7		
			1 ^{er}	2 M. 6		
			3 ^e	3 M. 2		
			5 ^e	3 M. 8		

Nous n'avons malheureusement pu faire de numération globulaire sur une dizaine de cas observés.

2. *Bovins* : Nous avons eu l'occasion, le privilège peut-être, de soigner, en trois années de clientèle, une vingtaine de cas d'une maladie propre à la vache laitière : l'hémoglobinurie puerpérale, dont l'étiologie est encore totalement inconnue. Des travaux, en cours, croyons-nous, tendent à démontrer le rôle d'un dismétabolisme phosphorique ou phosphocalcique.

Les signes cliniques de cette maladie se caractérisent par :

- une hémoglobinurie intense,
- un subictère des muqueuses oculaire, buccale, de la mamelle et du périnée,
- une anémie intense,
- des épreintes inconstantes.
- Les signes généraux sont les suivants : inappétence, quelquefois pica. La température est inconstante.

La description des lésions, œuvre de HJARRE et HAMSEN, nous a frappé : le foie présente une forte dégénérescence graisseuse. Il existe, sur cet organe, des foyers de nécrose et des pétéchies.

Cette infiltration de graisse atteint également le cœur et les reins.

Il y a dégénérescence fibrinoïde des cellules de KUPFFER. HJARRE pense, pour expliquer cette maladie, à un trouble des métabolismes glucido-lipidiques. En effet, la cétonurie est importante au début de la maladie, et le taux des lipoïdes en circulation, énorme à ce même stade.

La protéinurie croît jusqu'à 12 g. 24 au moment de l'hémoglobinémie maximum. (BERTHELON, TOURNUT.)

La cétonémie devient nulle à la phase maximum ou descendante de la maladie. A ces mêmes stades, il apparaît une quantité abondante de sels biliaires dans les urines (houe noirâtre à la réaction de GRIMBERT).

D'autre part, comme cette maladie survient à un moment où les besoins de ces bonnes laitières (en général) sont maxima (la maladie a été constatée entre six et vingt-deux jours après le part) et à une époque où la nourriture n'est généralement pas suffisante (hiver ou sécheresse d'été), on serait tenté de suivre HJARRE dans son hypothèse. Le fait que ces vaches, une fois guéries, sont souvent atteintes de pica, engagerait encore dans cette voie.

L'énoncé de ces lésions et ces quelques réflexions nous auraient incité à utiliser la méthionine dans cette maladie ; la connaissance des lésions sanguines nous y a déterminé, ainsi que les résultats obtenus par LECOMTE dans le traitement de la cétose des brebis gestantes, par la méthionine. Cet auteur croit qu'il n'est pas interdit de penser que la méthionine peut améliorer et guérir la cétose des vaches laitières.

BERTHELON et TOURNUT citent dans la *Revue de Médecine Vétérinaire*, de janvier-février 1945, une observation d'auteurs américains. Ceux-ci ont observé un cas de lyse globulaire quinze jours avant l'apparition des symptômes. Ces auteurs reconnaissent eux-mêmes que cette lyse doit être le plus souvent beaucoup plus rapide. Le nombre d'hématies le plus bas a été observé au moment où l'hémoglobinurie est la plus intense, c'est-à-dire, entre les quatrième et neuvième jours. Le taux des hématies n'atteindra la normale que deux ou trois mois plus tard.

MADSEN et NIELSEN ont remarqué que le taux d'hémoglobine s'élève à 19 % et le volume des globules rouges augmente de 77 %.

Dans les cas malheureux, la mort survient dans la semaine qui suit l'apparition des symptômes. Il n'est pas douteux que dans cette évolution fatale, l'anémie déterminée preñne une part importante (à la période d'état le nombre de pulsations dépasse à peu près toujours 100 à la minute). Le seul fait qu'une transfusion sanguine de deux litres seulement permette un mieux rapide, semble venir à l'appui de cette affirmation. Nous ne connaissons pas de

cas d'animaux ayant subi une transfusion dont l'issue ait été fatale, les autres traitements classiques semblent illusoire ou adjuvants.

L'acétyl-méthionine à 20 % injectée à la dose de 50 cc. le premier jour et à la dose de 50 cc. trois jours après, nous a toujours évité (sauf dans un seul cas), d'être obligé de pratiquer une transfusion et, par cette méthode, le pourcentage de mortalité qui allait de 10 % (VISENTINI) à 70 % avec WEBER, semble inférieur (zéro/20). Dans les trois jours qui suivent cette intervention, les vaches reprennent de l'appétit. La méthionine ne raccourcit pas sensiblement l'excrétion d'hémoglobine, qui cesse entre les cinquième et septième jours. Dans une semaine généralement, l'appétit, la rumination, la respiration et les pulsations cardiaques sont redevenues normales. La production laitière remonte.

Voici deux numérations d'hématies faites toutes deux sur des vaches soignées en juillet et août 1952 :

OBSERVATIONS N° 20 et 21

Vache normande 5 ans			Vache pie noire 7 ans		
1 ^{er} jour	4 M. 5	<i>Méthionine</i> Transfu- sion de 1 l. <i>Méthionine</i>	1 ^{er} jour	3 M. 7	<i>Méthionine</i>
3 ^e jour	2 M. 2		2 ^e jour	3 M. 6	
4 ^e jour	3 M. 1		4 ^e jour	3 M. 8	<i>Méthionine</i>
6 ^e jour	4 M. 2		6 ^e jour	4 M. 9	<i>Méthionine</i>
8 ^e jour	4 M. 6		10 ^e jour	6 M. 9	
12 ^e jour	6 M. 5		15 ^e jour	7 M. 5	

Ces deux vaches recevaient pendant l'été dernier une nourriture exclusivement à base de foin par suite de la sécheresse, et nous étions en présence de deux vaches dont les productions laitières quotidiennes, après les vélages antérieurs, étaient de 18 à 20 l. pour la normande, de 22 à 24 l. pour la pie-noire. La première qui était, le matin du troisième jour, dans l'impossibilité de se relever seule

et qui présentait : arumination, inappétence totale et diarrhée abondante, se levait seule et mangeait avec appétit le même soir. Peu-être y aurait-il intérêt à associer les deux traitements : méthionine par voie parentérale et transfusion de sang ?

E. — Méthionine et coagulation — Purpuras.

Parallèlement à son action antianémique, la méthionine possède une influence certaine sur les phénomènes de coagulation du sang et de rétraction du caillot.

RABINOWITZ constate, en 1941, que la cystéine empêche la rétraction du caillot, mais que *in vitro*, son action est neutralisée par la cystine ou la méthionine.

Sur cinq malades atteints de purpura thrombo-cytopénique, il prélève du sang. Après addition de cystine ou de méthionine, à ces prélèvements, la rétraction du caillot redevient normale.

KAUFMAN, en 1946, publie deux observations portant sur des purpuras graves, consécutifs à la scarlatine. Ces cas furent traités avec succès. La thérapeutique utilisée fut alors la suivante :

- régime hyperprotidique,
- 3 g. de méthionine *per os*,
- 5 g. de méthionine dissoute, dans 500 cc. d'eau salée et injectée par voie veineuse.

D'après cet auteur, la méthionine agirait en améliorant les fonctions hépatiques.

Il y a eu à notre connaissance, sept cas purpuras traités en médecine humaine, tous avec succès.

F. — Méthionine et détoxication.

Cette détoxication se ferait par les méthyles labiles dans les cas d'administration, au rat, de :

Sélénite,
de nicotamide,
de glycoeyamide.

WHITE et JACKSON, en 1935, observent que l'administration de bromobenzène restreint la croissance du rat. La cystine et la méthionine exercent une action hépatoprotectrice. Le bromobenzène, qui s'élimine dans les urines, sous forme d'acide bromomercapturique, capte dans l'organisme une quantité de méthionine et de cystine indispensable à la croissance normale.

STEKOL incorpore, à des régimes pauvres en soufre, du naphthalène. Celui-ci détermine une diminution de poids qui est stoppée par la méthionine, de même que par la cystine. Ce naphthalène est éliminé sous forme d'acide naphthalène-mercapturique.

SIMON et WHITE, en 1938, STEVENSON et WHITE, en 1940, rapportent l'action détoxicante de la méthionine vis-à-vis de l'acide iodacétique, qui, ajouté à un régime pauvre en protides, ralentit la croissance. Celle-ci reprend avec 38 mg. de dl-méthionine, ou de la l-cystine, de la l-cystéine, de la dl-homocystine.

Le rôle protecteur de la méthionine est également connu dans les intoxications par :

- le chloroforme, chez le chien ;
- le dichloréthane, chez le rat ;
- le tétrachlorure de C, chez les aviateurs.

En médecine humaine :

L'utilisation de la méthionine, dans les intoxications par le tétrachlorure de carbone et le trinitrotoluène, a permis

de ramener la mortalité de 30 % à 0, et cela avec des doses de 5 g. par jour. On a pu aller jusqu'à 6 ou 8 g. par jour sans intolérance. Des résultats encourageants, avec des doses quotidiennes de 4 g. ont été remarqués chez l'homme, dans des intoxications arsenicales ou des intoxications au mapharsène.

BINET, Michèle LEBLANC. et Georges WELLER, ayant constaté dans les intoxications par des extraits d'ammanite phalloïde, qu'il existe toujours une stéatose hépatique intense, ont utilisé chez les sujets intoxiqués des injections à 20 % d'acétyl dl-méthionine. Les lapins ayant absorbé des doses mortelles d'extraît phalloïdien, reçoivent par voie intra-musculaire, 1 cc. de la solution ci-dessus matin et soir. Ce traitement, une fois sur trois, permet une survie de quatre jours, alors que les témoins succombent, tous en moins de trente heures. Si la dose est de 2 cc. matin et soir, ces auteurs n'ont plus qu'un insuccès sur cinq intoxiqués, deux fois sur cinq le temps de survie (par rapport aux témoins) est doublé, et deux fois sur quinze la survie est définitive. Malgré ce traitement, l'hypoglycémie est notable, d'où nécessité d'injecter du glucose.

Des expérimentations analogues ont été faites, chez le chien, par Madeleine MARQUIS, et chez le cobaye et le rat par Jean VERNE.

Le mécanisme de cette action antitoxique reste obscur. On ignore encore pourquoi, par exemple, la méthylation de la nicotamide nécessite la présence de méthionine, alors que celle de la glycocyamine fait intervenir la choline.

Nous avons eu l'occasion d'essayer l'acétyl-méthionine dans trois cas d'empoisonnement par les renoncules vertes chez des bovins. Aucun résultat n'a pu être obtenu et la mort a été la terminaison de ces trois intoxications.

G. — Méthionine et cicatrisation des brûlures.

I. — ETUDE EXPÉRIMENTALE.

GROFT, PETERS, JENKINS, ont cherché à déterminer si une alimentation riche en protéines peut abaisser la perte d'azote dans les urines, et amoindrir les pertes de tissus chez des sujets atteints de brûlures graves. Ils ont ensuite cherché à savoir si un simple amino-acide pourrait remplacer ces protéines.

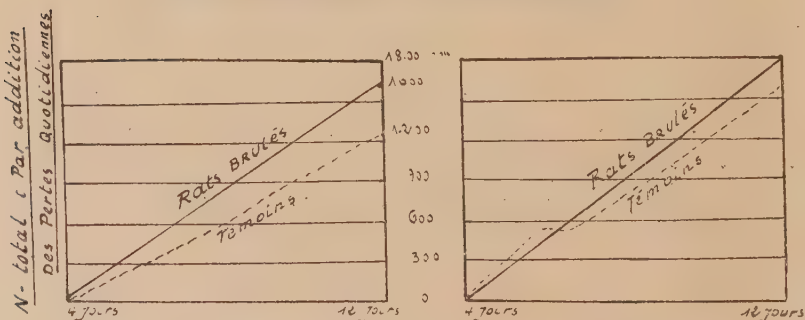
POUR CLARK et PETERS, une alimentation riche en protéines n'empêche pas l'augmentation du taux de l'azote non protéique dans le sang, et la tendance à la perte d'azote reste d'autant plus marquée que la brûlure est plus grave.

Cette expérimentation a porté sur des rats de 100 à 150 g., ayant un régime de base additionné soit de 10 %, soit de 18,2 % de caséine. Ces rats sont divisés en deux groupes :

- 1° Un groupe de rats-témoins anesthésiés.
- 2° Un groupe de rats anesthésiés et brûlés sur un tiers du corps (30' dans l'eau à 73° centigrades).

Voici les graphiques donnant les résultats :

EXPÉRIENCES DE GROFT-PETERS-JENKINS



GRAPHIQUE I
(Régime de base + 10%
de caséine)

GRAPHIQUE II
(Régime de base + 18,2%
de caséine)

Voici enfin les résultats comparatifs obtenus avec le régime de base, le régime de base additionné d'un mélange d'amino-acides, le régime des graphiques et le régime de base additionné de 1 % de méthionine.

I R. de Base.....	300 mg. d'azote au 12 ^e jour (N = urée + NH ₃).
II R. de base + mélange d'amino-acides de base	220 mg.
III R. de base + 18,2 % de caséine.....	50 mg.
IV R. de base + 1 % de méthionine.....	25 mg.

Il convient donc de remarquer que c'est avec 1 % de méthionine que les pertes azotées sont les moindres. Pour ces auteurs, les tissus qui se reforment nécessitent un ou deux amino-acides et l'azote des acides aminés non désirés passe dans l'urine, de même que l'excès de méthionine. L'action de la dl-méthionine est moins rapide que celle de la l-méthionine. Ni l'alanine, ni la cystine, ni un mélange d'acides aminés synthétiques n'a un effet comparable à celui de la méthionine.

CROFT et PETERS affirment que l'influence de la méthionine sur l'excrétion des substances azotées, par l'urine, dans les cas de brûlures graves, n'est pas douteux.

THOMPSON a démontré que le chien hypoprotidémique est incapable d'élaborer un tissu de cicatrisation normal.

VARCO pense qu'une cicatrisation défectueuse des plaies peut être améliorée par l'administration d'un régime riche en protéines ou hydrolysats de protéines.

LOCALIO et ses collaborateurs constatent que, chez le rat en carence protidique, la période de cicatrisation d'une plaie expérimentale est raccourcie par l'administration expérimentale de méthionine. Sur neuf cas de plaies expérimentales, ces auteurs ont obtenu huit cicatrises complètes et une cicatrisation partielle ; cela, à l'aide de solution aqueuse à 20 % ou mieux de poudre lactosée à 10 %. La méthionine est absorbée en 24 heures.

D'ailleurs, la méthionine en sel sodique réussit aussi bien qu'en poudre à base de talc, d'oxyde de zinc ou de lactose.

Le mode d'action de la méthionine appliquée localement n'apparaît pas à première vue. L'hypothèse de la carence générale méthionique, bien que séduisante, n'est confirmée par aucun trouble hépatique. Tout se passe comme si la méthionine apportait à la plaie un facteur qui n'est pas disponible en quantité suffisante dans les matériaux que l'organisme peut fournir pour sa guérison.

LOCALIO pense que le facteur actif est le groupe sulfhydryle et que les enzymes sulfhydriques agiraient sur le premier stade de la cicatrisation. Notons au passage que le mécanisme de formation de l'hémoglobine dans les cas d'anémies graves, pose des problèmes analogues.

GUTHON et NORMAND ont soigné quatre chiens et deux chats présentant des plaies profondes ou étendues, consécutives à des brûlures ou à des traumatismes par des armes à feu. L'acétyl-méthionine a été utilisée, soit *per os*, aux doses de 1 ou 2 g. tous les jours ou tous les deux jours, soit par voie parentérale. Des applications locales d'acétyl-dl-méthionine en poudre, ont donné des résultats encourageants.

Ces auteurs ont obtenu des résultats spectaculaires sur un chat brûlé gravement par un chalumeau, et sur un chien présentant des déchirures du panicule charnu et du grand dorsal.

II. — OBSERVATIONS PERSONNELLES.

OBSERVATION N° 22

Nous avons eu l'occasion de soigner une jument de 6 ans qui était tombée dans un brasero. Nous constatons que tous les membres abdominaux du côté gauche sont à vif. La peau du grasset et de la cuisse gauches part en lambeaux que nous enlevons. Nous lui injectons dans la jugulaire quatre fois 50 cc. d'acétyl méthionine en quinze jours. Le traitement local consiste simplement en un saupoudrage de la plaie avec de la poudre d'aluminium. Après quinze jours, la plaie, rosée, est en bonne voie de cicatrisation. Un mois après, celle-ci se termine. Aujourd'hui la zone cicatrisée est recouverte de poils et il est très difficile de se rendre compte de l'étendue initiale de la brûlure.

OBSERVATION N° 23

Le propriétaire qui nous appelle a étendu de l'huile de vidange sur les reins, la croupe, la queue, le périnée, la face interne des cuisses, la mamelle et le ventre de l'une de ses vaches dans le but, nous dit-il, de détruire une multitude de liques qui s'y trouvent. Cette huile ayant accidentellement pris feu, il s'ensuit une brûlure de l'animal. Il faut que cette vache, pleine de 8 mois 1/2, soit guérie avant de véler, pour que le jeune veau puisse têter des trayons cicatrisés. Cette vache reçoit la même thérapeutique générale que la jument de l'observation n° 22. De plus, les seuls trayons sont recouverts de compresses faites avec une solution d'acétyl-méthionine à 20 %. Le reste des brûlures est traité au 1162 F. La pauvre bête ne peut se coucher de quinze jours. Trois semaines plus tard, seuls les trayons sont cicatrisés. Un mois plus tard, la vache vèle normalement, mais fait une mammite d'un seul quartier. La cicatrisation est presque complète sur toute l'étendue de la brûlure. Pendant tout ce laps de temps, l'état général n'a jamais été alarmant et l'appétit s'est maintenu.

OBSERVATION N° 24

Nous sommes en présence d'un chien ébouillanté sur la région de la croupe, la face postérieure des cuisses et la queue. Ce lévrier cherche continuellement à se mordre la queue. L'utilisation, de trois fois 3 g. d'acétyl-méthionine, par voie musculaire, dans la même semaine, avec application locale de méthionine, permet une cicatrisation de la queue en quinze jours, une cicatrisation totale en trois semaines.

De ces observations, il semble que la guérison des brûlures soit hâtée par un traitement local à l'acétyl-méthionine, simultané du traitement général.

CHAPITRE III

POSOLOGIE ET INTOLÉRANCE

A. — Toxicité de l'acétyl-méthionine.

Jusqu'ici, la méthionine ne s'est pas révélée toxique. Chez l'homme, des doses quotidiennes allant jusqu'à 10 g. ont pu être administrées sans inconvénient. L'acidose exceptionnellement relevée par BERNARD et ses collaborateurs, comme conséquence du traitement chez quelques hépatiques, est en général bien tolérée. Elle régresse sous l'action d'une thérapeutique alcalinisante banale.

Chez le chien, nous avons utilisé des doses de 5 et 6 grammes sans la moindre intolérance du sujet. Seules les injections hypertoniques, sous-cutanées ou intra-musculaires, se montrent douloureuses et donnent lieu à quelques réactions inflammatoires. GUILHON et NORMAND signalent le même inconvénient chez le chat pour la voie sous-cutanée. FLORIO et DARRASPEN ont observé chez les carnivores des phénomènes d'agitation ou d'insomnie lorsque la voie veineuse est utilisée.

Sur un cheval myoglobinurique, nous avons pu atteindre la dose de 200 cc. à 20 % en une seule injection intra-veineuse, sans remarquer les inconvénients cités par DARRASPEN et FLORIO, chez le chien.

Les bovins supportent ces injections aussi bien que le fait le cheval. Il ne semble pas que les autres voies parentérales soient recommandées chez ce dernier par suite des réactions douloureuses qui se produisent au point d'injection avec des solutions à 20 % tout au moins. TOURATIER nous signale que la solution à 10 % peut parfaitement être administrée par voie sous-cutanée chez le cheval. Le seul inconvénient c'est qu'il faut, avec ces solutions peu concentrées, employer des volumes de 100 ou 200 cc.

B. — Avantages de l'acétyl-dl-méthionine sur la méthionine.

La seule contre-indication de ce médicament a été signalée par FLORIO : c'est l'hépatite aiguë toxique où l'hyperazotémie est de règle.

L'acétyl-méthionine présente les mêmes indications que la méthionine. Sa posologie est la même. Seuls, ses caractères de solubilité permettent la préparation d'une forme injectable à une concentration suffisante autorisant son utilisation parentérale, à des volumes acceptables. MATET et ses collaborateurs ont montré de plus que chez l'animal, et par voie buccale, l'effet de l'acétyl-méthionine est au moins égal à celui de la méthionine, tout en n'étant pas plus toxique.

D'autre part, la solution à 20 % que nous avons habituellement utilisée, était neutre, et comme ce soluté d'acétyl-méthionine (sous forme de sel de sodium) contient un atome de S. et un atome de Na, il n'engendre pas les mêmes risques d'acidose que la méthionine.

1° *En médecine humaine :*

Ce médicament est utilisé, soit en dragées de 0,33 g., soit en comprimés à 0,50 g., soit en ampoules injectables de 5 cc. (1 g. de sel neutre de sodium de l'acétyl-de-méthionine). La voie veineuse a la préférence des médecins. La voie intra-musculaire est rarement utilisée. Quel que soit le mode d'administration de l'acétyl-méthionine, la posologie reste la même. Voici les chiffres habituellement conseillés par EGIC :

<i>Maladie</i>	<i>Posologie quotidienne</i>	<i>Traitements associés</i>
Cirrhoses - Précirrhoses.	5-10 g.	Régime hyperprotidique. Patek type ou modifié, + vitamines du groupe B.
Hépatites toxiques (accidentelles, médicamenteuses, professionnelles).	5-10 g. doses fortes dans les formes graves	
Séquelles d'hépatites, infectieuses.	4-5 g.	
Brûlures, dénutrition, menace d'éclampsie, grossesses pathologique.	4-8 g. selon gravité	
Anémie hypo- et normo-chromes.	2-3 g.	
Purpuras.	8 g.	

2° *En médecine vétérinaire :*

a) *Petits animaux :* voici les doses qui ont été utilisées jusqu'ici et qui sont valables pour la méthionine et l'acétyl-méthionine :

<i>Maladies</i>	<i>Auteurs</i>	<i>Doses quotidiennes</i>	<i>Voies</i>	<i>Autres traitements</i>
Cirrhose du chien. . . .	DARRASPEN et FLORIO	1-2 g. en 1 ou 2 fois	Per os, ou I.V., ou les 2 en même temps	Régime protidique, lipidique, hypogras
Ascite cirrhotique du chien.	DARRASPEN et FLORIO	0,50 g. 1 à 2,5 g.	I.V. per os	Ponctions
Eczéma, acanthose du chien et du chat.	GUILHON NORMAND	1 g. et plus	I.V. ou S.C. (solution à 10 %)	Durée du traitement, 20 à 40 jours
Intoxication phalloïdienne du lapin.		2 cc. de soluté à 20 %	I.M.	
Brûlure chien	GUILHON NORMAND	1 à 2 g. par jour ou tous les 2 jours	per os ou I.V.	Acétyl- méthio- nine locale- ment

b) *Grands animaux :*

<i>Maladies</i>	<i>Auteurs</i>	<i>Doses</i>	<i>Voie</i>	<i>Autres traite- ments et remar- ques</i>
Subictère cheval.	FLORIO	50 cc. à 20 % tous les 2 jours	I.V.	
Séquelles de fièvre a p h- teuse avec subictère. . .	TOURATIER DUMAZET	50 cc. à 20 % tous les 3 jours	I.V.	
Dermites suintantes, dermites es- tivalés réci- divantes.	TOURATIER	30 à 50 cc. à 20 % par jour	I.V.	
Eczémas du cheval et des bovins. .				

3° Doses que nous avons utilisées :

Maladies	Doses	Voie	Autres traitements
Cirrhose cheval.	50 cc. à 20 % tous les jours	I.V.	
Hépatites chroniques (après parasitisme) - vache.	100 cc. par semaine. 15 jours	I.V.	
Hépatites aiguës vache.	50 cc.	I.V.	
Hypocalcémie Vache.	100 cc. + calcium	I.V.	
Hépatite infectieuse (post-aphteuse) . . .	50 cc., 4 dans 15 jours	I.V.	
Myoglobinurie paroxystique..	50 à 200 cc. par jour	I.V.	+ oxygénothérapie
Anémies bovins.	50 cc. tous les 3 jours, 2 à 3 injections	I.V.	
Brûlures grands animaux. . . .	50 cc., 4 fois en 15 jours	I.V.	+ méthionine locale
Eczémas chiens.	1 g. par jour	I.M. ou per os	+ méthionine locale
Ascite chien. . .	2 g. par jour	I.M. puis per os	+ ponctions
Anémies chiens.	1 à 2 g. tous les jours ou tous les 2 jours	I.M. ou per os	
Brûlures chiens.	3 g., 3 fois dans la même semaine	I.M.	+ méthionine locale

CONCLUSIONS

I. — La méthionine et l'acétyl-méthionine, capables d'agir à la fois par leur groupe méthyle et par leur atome de soufre également labiles, possèdent toutes les propriétés thérapeutiques de la choline et de la cystine, sans en présenter les inconvénients. Par son groupe méthyle, l'acétyl-méthionine agit, comme la choline, en protégeant le foie contre la stéatose. Par son atome de soufre, elle prévient, comme la cystine, les lésions nécrotiques d'origine carentielle ou toxique. C'est donc une substance hépatoprotectrice complète que l'on aura avantage à utiliser contre la surcharge graisseuse et la cirrhose, aussi bien que contre la nécrose, d'autant qu'en matière d'hépatologie, il est difficile de faire la part de l'une et de l'autre.

— Les chiens présentant des cirrhoses ou des ascites cirrhotiques recevront, par voie orale, intra-veineuse ou intra-musculaire, de 0,50 g. à 2 g. 5 d'acétyl-méthionine par jour. Il faut instaurer en même temps un régime diététique. Les résultats semblent favorables dans les cas d'ascites, encore faut-il pratiquer des ponctions simultanées.

— Quelle que soit la voie d'introduction, les résultats obtenus avec l'acétyl-méthionine dans les eczémas, chez les diverses espèces, ne semblent pas supérieurs à ceux obtenus avec les médicaments classiques.

— Dans les hépatites toxiques, aiguës ou chroniques, chez les bovins, après administration de douvifuges toxiques (comme le C. Cl4) l'action hépatoprotectrice paraît incontestable. Des résultats très satisfaisants sont obtenus par l'administration d'acétyl-méthionine à 20 %, par voie

veineuse, à raison de deux injections de 50 cc. par semaine pendant quinze jours. Ce traitement permet la récupération économique des sujets traités.

— Les résultats semblent devoir être nuls ou inconstants dans les hépatites d'origine infectieuse (maladie de Carré, fièvre aphteuse, etc...) aux doses habituellement administrées pour les hépatites d'origine nutritionnelle ou toxique.

— Quelques résultats encourageants semblent devoir être obtenus dans certains cas de fièvre vitulaire, aux doses de 100 cc. de solution à 20 % d'acétyl-méthionine par voie veineuse, en association avec la médication calcique ordinaire.

II. — Il semble incontestable d'attribuer à l'acétyl-méthionine, la guérison de cas désespérés de myoglobinurie paroxystique chez le cheval. Il y a certainement intérêt à administrer l'acétyl-méthionine à des doses massives allant jusqu'à 200 cc. de solution à 20 %, par voie veineuse et par jour. Plusieurs résultats spectaculaires ont été obtenus en combinant l'oxygénothérapie. Les doses doivent être renouvelées tous les jours pendant la durée du décubitus.

III. — Les propriétés érythropoïétiques et antianémiques de l'acétyl-méthionine seront avantageusement utilisées chez les carnivores et chez les grands herbivores, dans les cas d'anémies d'origine vermineuse, toxique, post-piroplasmique et dans les hémolyses.

— Chez le chien, des résultats au moins égaux à ceux obtenus par le chlorhydrate de choline ont été observés avec des doses variant entre 1 et 2 g. par jour ou tous les deux jours, en associant les voies orale et intramusculaire.

— L'administration, par voie veineuse, de 50 cc. d'acétyl-méthionine, deux fois par semaine, chez les grands herbivores, est recommandée dans les anémies piropasamiques.

Avec ces mêmes doses, des résultats dépassant les espérances ont pu être obtenus sur des vaches atteintes d'hémoglobinurie puerpérale.

Dans tous ces cas, la crise réticulocytaire se situe entre le troisième et cinquième jour.

IV. — Dans trois cas d'intoxication aiguë par les renoncules vertes, l'acétyl-méthionine n'a pas empêché une issue fatale.

V. — L'action cicatrisante de l'acétyl-méthionine paraît indéniable, surtout lorsqu'on l'utilise simultanément en applications locale et par voie parentérale à raison de 3 g., trois fois par semaine, chez le chien, et de 50 cc. par voie veineuse (de solution à 20 %), quatre fois en quinze jours chez les grands herbivores. La méthionine est un facteur de restauration cellulaire et c'est par une carence en méthionine que l'on explique, aujourd'hui, les pertes azotées de certains sujets en état de déséquilibre protéique.

Vu :

LE PROFESSEUR RESPONSABLE,
BRION.

Vu : LE DIRECTEUR DE L'ÉCOLE
NATIONALE VÉTÉRINAIRE,
PROFESSEUR L. JUNG.

Vu :

Le Doyen,
HERMANN.

Vu :

Le Président de la Thèse,
JOSSERAND.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 6 Février 1954.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

- ACOSTA F. P. — Méthionina y gestosis. *Rev. Méd. quir. Oriente*, 1948, **9**, 147-161.
- ALLISON, ANDERSON, SEELEY. — Some effects of methionine on the utilisation of nitrogen in the adult dog. *J. Nutrit.*, 1947, **33**, 361-370.
- ANONYME. — Méthionine in liver disease. *Nutrit. Rev.*, 7, 127-128.
- ASHKENASY, ROLLAND, POLONOVSKI. — Le sang, 1948, **19**, 675-683. *J. Physio.*, 1949, **41**, 469-489.
- BAERNSTEIN. — *J. Biol. Chem.*, 1936, **115**, 25.
- BARGER et COYNE. — *Biochem. Journ.*, 1928, **22**, 1417.
- BASSET. — Purpura Hemorragique du Bœuf. *Bullet. Acad. Vét.*, 1950, **23**, p. 150-157.
- BEACH et TEAGNE. — *J. Biol. Chem.*, 1942, **142**, 277.
- BEATTLE, MARSHALL. — Les acides amino-soufrés et la caséine digérée dans la prophylaxie de l'ictère post-arsenical. *Nature*, 1944, **153**, 525-526. *Brit. Méd.*, 1944, **1**, 651-655. *Brit. Méd.*, **1**, 209-211.
- BESTON, CHANNON et WILKINSON. — *Bioch. Journal*, 1935, **29**, 265.
- BÉNARD, GAJDOS. — Action physiopathologique de certains agents antistéatogènes (facteurs lipotropes). *Rev. de Patho. comp.*, 1950, **615**, p. 111 à 118.
- BÉNARD, GAJDOS A. et GAJDOS-TORCK. — Action comparative de la méthionine et de la choline sur l'anémie déterminée par CCl₄ chez le Rat. *C.R. Soc. Biol.*, 1947, **141**, 122-123.
- BÉNARD, GAJDOS, RAMBERT. — Un cas d'anémie grave traitée par la méthionine. *Presse Médicale*, 1949, **63**, 885-886.
- BENHAMOU E., GRECH A., GARDELLE. — L'épreuve de la méthionine, nouveau test de l'exploration fonctionnelle du foie. *Bull. Ac. Nat. Méd.*, 1949, **133**, 543-553.
- BERTHELON et TOURNUT. — L'hémoglobininurie puerpérale chez les femelles domestiques. *Revue de Méd. Vét.*, janvier-février 1945, p. 1 à 16.

- BIENFET V. — Les facteurs lipotropes et la thérapeutique hépatique. *Ann. de Méd. Vét.*, mai-juin 1949, n° 3, 149-169.
- BINET, LEBLANC. — Recherches nouvelles sur l'intoxication par les champignons. *Presse Médicale*, 1950, **58**, n° 54.
- BINET, BOUR, TANRET. — Un cas de sclérodémie œdémateuse avec manifestations articulaires. *Progrès Médical*, 1948, **419**, 21.
- BLOCK et BOLLING. — *Arch. of Biochem.*, 1946, **10**, 350.
- BOOTH, BUIXON, JONES. — *J. Chem. Soc.*, 1944, 656.
- BRION, BERTRAND. — Les vit. du complexe B. *Enc. Vét. périod.* 1950, n°s **11**, **12**, 419.
- Pronostic et traitement des leptospiroses canines. *Rev. Méd. Vét.*, 1953, **104**, 192-202.
- BRION. — Problèmes Élio-Pathog. de la myoglobiniurie du Cheval. *Rev. Path. Comp.*, juin 1944, n°s 519 et 550, p. 130-133.
- Sur quelques états hémoglobinuriques chez le cheval. *Rec. Méd. Vét.*, 1932, **118**, p. 593-608.
- *Cours magistral de Médecine*, 1949-1950,
- CALLAN et TOENNIES. — *J. Biol. Chem.*, 1939, **123**, 481.
- CANNON P. R. — Some Pathologic conséquences of protein and amino-acid deficiencies. *C. C. Thomas, Springfield*, 1948.
- CAROLI J. — Acquisitions médicales récentes. Flammarion, 1948, p. 69.
- CHABROL, FALLOT, BERGERON. — *Bullet. Acad. Méd.*, 1947, **133**, p. 355-359.
- CHAIKOFF, ENTENMANN, MONTGOMERY. — *J. Biol. Chem.* 1945, **160**, 489. *J. Biol. Chem.*, 1945, **160**, 387.
- CHAMOISSEAU. — Contribution à l'étude de quelques facteurs lipotropes. *Thèse Doct. Vét.* Toulouse, 1951.
- CHEVALLIER, FAURE, TREMBLAY. — Anémies curables par la méthionine. *Le Sang*, 1948, **19**, 269-274.
- CROFT P. B., PETERS. — Influence de la méthionine sur l'excrétion des substances azotées, par l'urine, à la suite de brûlures graves. *Nature*, 1945, **155**, 175-176. *Lancet*, 1945, **1**, 266-271.
- DALLEMAGNE J., GEREBTZOFF et PHILIPPOT. — Surcharge lipidique du foie et des voies biliaires dans l'intoxication chronique du chien par le γ H.C.H. *C.R. Soc. Biol.*, 1950, **94**, p. 457.
- DARRASPEN et FLORIO. — Sur les facteurs dits lipotropes. Leur emploi en hépatologie. *Supplément à la Rev. Méd. Vét.*, mars 1951.

- GYORGY, GOLDBLATT — 1) *The Journ. Exp. Med.*, 1942, **50**, 72.
2) *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, n° 1941, **46**, 192 ; n° 1942, **75**, 355.
- HILL et ROBSON. — Une nouvelle synthèse de la méthionine. *Biol. J.*, 30, **348**, 1936.
- HIMSWORTH H. P. — 1. Conceptions nouvelles concernant la cirrhose de Laënnec. *Journées Méd. Toulousaines IV*. Congrès, p. 57. Imprimeries du Sud 2, 3, Path. Bas., 1944, **56**, 297. 3) *Lectures on the liver and its diseases* (Blackwell Scient. Publications, Oxford 1947).
- HOMBURGER F. — The urinary excretion of methionine in liver disorder. *Am. J. Méd. Sci.*, 1946, **212**, 68-75.
- HORN M. J., JONES et BEAN — Metabolism of methionine of methionine in proteins, and food. *J. Biol. Chem.*, 1946, **166**, 321-326.
- HITCHINS B. L. et PETERSON — *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1943, **52**, 36.
- JACKSON R. W. et BLOCK — *J. Biol. Chem.*, 1932, **97**, 100.
- KINSELL, HARPER, BARTON H. C., HITCHIN, BEAN — Studies of methionine and sulfur metabolism. *J. Clin. Invest.*, 1948, **27**, 677.
- KOB et TOUSSAINT. — Détermination de méthionine dans certains mélanges. Une méthode de précipitation. *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.*, 1940, **12**, 723.
- LAVAQUE, GAJDOS. — *Revue du Foie*, 1945, **4**, 369.
- LAVAGNE J. — Contribution à l'étude de la méthionine. *Thèse de Doct.*, Paris, 1941.
- LAYANI, ANCHRENAVY, LIGRAIS, MELVEZIS — Guérison d'une anémie hypochrome protéinique provoquée par la méthionine. *Bull. et Mém. Soc. Méd. et Hop. Paris*, 1943, **65**, 734.
- LECOMTE A. — 1) Syndrome vitulaire et cétose de la vache laitière. 2) Essai de traitement de la cétose des brebis gestantes par la méthionine. *Bull. Ac. Vét.*, mai 1953, p. 247-249.
- LECOQ R. — 1) *Revue de Path. Comp.*, 1950, **615**, 119. 2) *P. Méd.*, 1948, **56**, 597; 1946, **34**, 487.
- LEVY (Mme M.). — La dégénérescence graisseuse du foie. 1) *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **CXLIII**, n° 19-20 ; 2) *Presse Méd.*, 1949, **72**, 1.057, 1.340.
- LYMAN, MOSELEY, HUTLER, WOOD, HALL. — The microbiological determination of amino-acids. *J. Biol. Chem.*, 1946, **166**, 161, 171.
- MAC CARTHY et SULLIVAN. — *J. Biol. Chem.*, 1941, **144**, 271.
- MAC DIARMID et OTT. — *Journ. Am. Vet. Assoc.*, 1947, **110**, 34.

- MADSEN, NIELSEN. — Hemoglobinurie puerpérale. *Journ. Vét. Assoc.*, 1939, p. 577.
- Mme MATET A., MATET J., FRIDENSON. — Nécrose hépatique chez le jeune rat par un régime à base de soja cru. Action préventive et curative de la cystine et de la méthionine. *Journ. de Physio.*, 1947, **39**, n° 3, p. 381 à 395.
- Action comparée de l'acétyl-dl-méthionine sur l'hépatite au soja cru du jeune rat. *Journ. de Physio.*, 1949, **41**, n° 3, 295.
- MAUBOUSSIN J. — La méthionine, rôle biol., propriétés thér. *J. Méd. et Chir. prat.*, 1948, **119**, 2-9.
- MEURISSE. — La myoglobininurie parox. du cheval. Traitement par la vit. B. *Thèse Doct. Vét.* Toulouse, 1949.
- MILLER et ROGERS. — *J. Exp. Méd.*, 1942, **76**, 421-435.
- MISSONGER J. — La choline dans le traitement des anémies chez les carnivores. *Thèse Doct. Vét.* Toulouse, 1939.
- MOBERG. — L'hémoglobinurie puerpérale : (in *Jahresbericht. T. LXIX*, p. 587).
- NORMAND. — Méthionine et traitement de l'eczéma des carnivores domestiques. *Thèse Vét.* Paris, 1953.
- PARIS C. — La méthionine. *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1939.
- PATTERSON, DYER, DU VIGNEAUD. — *J. Biol. Chem.*, 1936, **116**, 277.
- PIERSON, GIELLAM, TISHLER. — Synthésies of dl méthionine. *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 1.450.
- POLONOVSKI et GAJDOS A. — *Exposés annuels de biochimie médicale « La méthionine »*, 8^e série, 108 (Masson 1948).
- RABINOWITZ H. M. — *A. M. J. Surg.*, 1941, **51**, 366-378.
- REDON. — La formation du foie gros chez l'oie de Toulouse. *Thèse Doct. Vét.* Toulouse, 1949.
- RÉGNER. — L'hémoglobinurie. *Rev. Gén. de Méd. Vét.*, 1905, p. 226.
- REISINGER. — L'hémoglobinurie puerpérale. *Revue Génér. de Méd. Vét.*, 1928, **439**, 353.
- RINEHART. — *Am. Journ. Obst. et Gyn.*, 1945, **50**, 48-56.
- ROSE. — *Biol. Chem.*, 1943, **148**, 457.
- ROSE, HAINES W., JOHNSON. — *J. Biol. Chem.*, 1942, **146**, 683.
- SANTENOISE. — *Exposés annuels de biochimie médicale*, 3^e série, Masson, 1942.
- SIMONDS, COHN, CHANDLER, DU VIGNEAUD. — *J. Biol. Chem.*, 1943, **149**, 519.
- TARVER, SCHMIDT. — The urinary sulfur partition in normal and cystinurie dogs fed labeled methionine. *J. Biol. Chem.*, 1947, **167**, 387.

- TERROINE. — *Ann. Nutrit. et Al.*, 1947, **1**, 40.
- THIÉBAULT. — Contribution à l'étude du traitement des anémies graves par la méthionine. *Thèse Doct.*, Paris, 1949.
- TIDWELL H. C. — Some factors which influence méthionine excretion in rats. *Arch. of bioch.*, 1949, **20**, 25, 31.
- TUCKER, ECKSTEIN. — *J. Biol. Chem.*, 1937, **121**, 479.
- VERHAEGHE. — Les traitements modernes des hépatites. *Journées médicales de Lille*, 11 mai 1950.
- VERNE et HÉBERT. — *C. R. Soc. Biol.*, CXLIV, n^{os} 11-12, 741.
- DU VIGNEAUD, COHN, CHANDLER, SIMMONDS. — *Biol. Chem.*, 1943, **149**, 519.
- DU VIGNEAUD, DYER, KIES. — *J. Biol. Chem.*, 1930, **130**, 325.
- VOEGEL. — Acétonémie et hémoglobininurie puerpérale de la vache. *Thèse doct. Vét.*, Alfort, 1938.
- WILSON. — The effect of methionine on blood coagulation. *Proc. Soc. Exp. Biol. et Méd.*, 1949, **70**, 234.
- WINDUS et MARWELL. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1931, **53**, 3.450.
- WHITE et JACKSON. — *J. Biol. Chem.*, 1938, **111**, 507.
- WOMACK et ROSE. — *J. Biol. Chem.*, 1944, **141**, 375.
- WORINGER P. — Analyse in *Presse médicale*, 1950, **58**, n^o 35, 69.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.	7
<i>Chapitre premier. — DE LA MÉTHIONINE</i>	11
A) Historique.	13
B) Préparation et synthèse	14
C) Propriétés physico-chimiques	16
D) Réactions colorées	17
E) Teneur des organes et des aliments en méthionine.	21
F) Métabolisme de la méthionine facteur indispensable.	23
<i>Chapitre II. — PROPRIÉTÉS PHYSIO-THÉRAPEUTIQUES DE LA MÉTHIONINE ET DE L'ACÉTYL-MÉTHIONINE.</i>	31
A) Action hépato-protectrice	33
I. - Rôle du foie dans le métabolisme des lipides.	33
II. - Méthionine et stéatose hépatique par causes nutritionnelles.	34
III. - Méthionine et stéatose hépatique par causes hormonales.	39
IV. - Méthionine et cirrhoses	39
V. - Mécanisme d'action de la méthionine agent anti-stéatogène.	40
VI. - Application de ces données à la médecine vétérinaire.	42
B) Méthionine et myo-paroxystique du cheval.	52
I. - Théorie de DRIEUX et THIÉRY	52
II. - Observations personnelles	55
C) Action néphroprotectrice	57
D) Méthionine et érythropoïèse	58
E) Méthionine et coagulation. Purpuras	71
F) Méthionine et détoxication	72
G) Méthionine et cicatrisaiton des brûlures.	74
<i>Chapitre III. — POSOLOGIE ET INTOLÉRANCE</i>	79
CONCLUSIONS.	87
BIBLIOGRAPHIE.	90

